BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS FISICO MATEMATICAS

LICENCIATURA EN FISICA

ESTUDIO SOBRE ROMPIMIENTOS DE HEBRA EN EL MATERIAL GENETICO EN FUNCION DE LA CONCENTRACION DE TRIS MEDIANTE EL SOFTWARE DE SIMULACION TOPAS-NBIO

TESIS

Para obtener el título de licenciada en Física

PRESENTA:

Andrea Fernanda Ramos Bonilla

Directores de tesis:

Eduardo Moreno Barbosa

Jorge Naoki Dominguez Kondo

Puebla, Pue. Mayo 2024

Resumen

El presente trabajo se centra en el estudio de los rompimientos producidos en las hebras de ADN mediante la interacción de radiación ionizante con un medio acuoso constituido principalmente de agua, con una concentración de criopreservante en un rango que corresponde con datos experimentales, generando así un efecto radio protector similar al que se puede encontrar en una célula. Mediante este modelo se realizó una simulación con los parámetros obtenidos de artículos experimentales. Posteriormente estos datos se analizaron y compararon con datos experimentales a manera de validación. En este trabajo se realizaron dos tipos de simulaciones; el primero en el que se varió la concentración de material genético en el medio y en el segundo caso la variación de criopreservante TRIS disuelto en este mismo. Para este mismo se utilizaron modelos geométricos de plásmidos pUC19.

Para este trabajo se ocuparon herramientas computacionales, específicamente el código Monte Carlo Track Structure TOPAS-nBio. El cual fue diseñado para ayudar a los usuarios con la configuración de complejas simulaciones permitiendo obtener geometrías acon resoluciones nanométricas. Debido a esta resolución, este codigo funciona es perfecto para el método de tiempos de reacción independiente (IRT). Permitiendo realizar la simulaciones de la radiolisis del agua, proporcionando la evolución temporal y espacial de las especies químicas presentes en el medio y consecuentemente la interacción de estos radicales libres con el material genético.

Este trabajo nos ayuda a tener una mejor comprensión del efecto de los factores que varían en el medio como la concentración de material criopreservante y la concentración de material genético se relacionan con los rompimientos en el ADN, además de proporcionar la validación del software para usos relacionados a rompimientos por radiación ionizante en especial para radiación por iones de hierro.

Palabras clave: Radiolisis, rompimientos, radicales libres, interacción, pico de bragg, scavenger capacity, plásmidos, TRIS.

Agradecimientos

Mis agradecimientos no pertenecen a una sola persona, sino a un conjunto de estas que han hecho que sea posible mi ilusión de estudiar esto y gracias al esfuerzo que he recibido de cada uno de ellos les estoy infinitamente agradecida donde quiera que estos estén.

Primeramente quisiera agradecerle a mi papá Rafael Ramos Cabrera y a mi abuelita Oliva Cabrera Moreno, sin importar donde sea que se encuentren justo hoy o justo ahora puedo decir que sin la ayuda que me brindaron y todo su esmero no habría podido estar tan cerca de lograr esta meta. Deseo cada noche que estuvieran aquí para poder verlo y estén orgullosos de lo que me han ayudado a construir. Los amare infinitamente cada día de mi vida, gracias.

Le agradezco profundamente a mi familia, a mis hermanos Ana y Angel, que, aunque me sacan de quicio más de unas diez veces a la semana los amo mucho y también han sido parte importante de mi vida, sin su apoyo y su ayuda no seria esto posible. Mi mamá, Maria del Socorro Bonilla Hernandez, te debo tanto y te agradezco cada día y cada apoyo que me has brindado, tu labor ha sido titánica y espero que también sientas esto como un logro tuyo porque lo es. Gracias.

Gracias a mi tío Alejandro, ya que fuiste quien me inspiro en primer momento a decidirme a estudiar esto desde una edad muy temprana y me ayudaste en lo que te fuera posible mientras estuvimos cerca. Por ello también te estoy agradecida.

A mis amigas, Mary, mi amiga desde la primaria; Alejandra e Itzel, mis amigas desde la prepa, Paulina, te conocí en primer semestre y has sido mi amiga en este mar de complicaciones que decidimos estudiar llamado “carrera de física”. Son mis mejores amigas y no podría haber elegido a mejores personas y seres humanos para entablar lazos tan cercanos, han escuchado mis risas, mis penas y me han ayudado de una forma significativa en momentos tan complicados. Son parte de mi familia y mi apoyo, espero poder ser de ayuda para ustedes también como lo han sido y son para mí, gracias a cada una de ustedes.

También quisiera agradecerles a mis asesores, el profesor Eduardo Moreno Barbosa, Jorge Naoki Dominguez Kondo y a Omar Rodrigo Garcia Garcia, y a mi compañero Johan que han sido mis maestros desde que me uní a este cuerpo académico y no tengo palabras para agradecerles lo suficiente toda su ayuda. Gracias a cada uno de ustedes.

Finalmente agradezco al laboratorio nacional de super computo por la ayuda brindada para hacer posible la realización de este proyecto.

Índice

1. Introducción ……. 8

2. Marco teórico ……...……11

2.1. Interacción de radiación con la materia

2.1.1. Radiación ionizante ……11

2.1.2. Efecto Fotoeléctrico ……11

2.1.3. Efecto Compton ……..13

2.1.4. Creación de pares ……14

2.1.5. Interacción de partículas cargadas ……..……15

2.1.6. Partículas pesadas ……17

2.1.7. Pico de Bragg ……...20

2.2. Daño al ADN……..21

2.2.1. Radiación en medios Biológicos ……..21

2.2.2. Radiólisis del agua …….....23

2.2.2.1. Especies químicas ……24

2.2.2.2. Reacciones químicas ……25

2.2.3. Rompimientos por efecto directo e indirecto …….....35

2.2.3.1. Clasificación de rompimientos de hebra ..……36

2.2.4. Scavengers ……..37

2.2.4.1. TRIS ……38

2.3. Simulación

2.3.1. Métodos Monte Carlo ……..39

2.3.2. Codigos de transporte de la radiación ……..39

2.3.3. TOPAS y TOPAS-nBio ……41

2.3.4. Independent Reaction Times (IRT) ……..42

3. Metodología

3.1. Geometría y fuente ……44

3.1.1. Geometría ……...44

3.1.1.1.Geometría: Milligan ……..44
3.1.1.2.Geometría Brabcová …….....45
3.1.2. Fuente …….....45
3.1.2.1.Fuente: Simulación de rompimientos en el ADN (Milligan, 1998)…45
3.1.2.2. Fuente: Simulación de rompimeitnos en el ADN (Bravcobá, 2019)..45
3.2. Plásmidos ……...46
3.3.Composicion del medio: Scavenger Capacity…….48
4. **Resultados y Discusión**
4.1. Validación: Milligan (1998) ……...49
4.2. Simulación: Brabcová (2019) ……52
5. Conclusiones …….....54
6. Bibliografía ……..55

Introducción

El cáncer es una enfermedad que aqueja a una gran parte de la población, tan solo en el año 2020 se estima que hubo 1.4 millones de decesos en las Américas según la OPS (Organización Panamericana de la Salud) (*Día Mundial Contra el Cáncer 2021: Yo Soy y Voy A*, s. f.), además de que en México se registraron 847 716 muertes por cáncer tan solo en 2022 según datos del INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI, s. f.), siendo esta la segunda causa de mortalidad. La relevancia de lograr un diagnóstico oportuno, así como generar terapias efectivas para mejorar la tasa de supervivencia del paciente y lograrlo en una etapa temprana de la enfermedad. Es de vital importancia para un tratamiento adecuado, en pro de una mejor calidad de vida del paciente.

Para tratar de manera adecuada los tumores malignos recurrimos a la quimioterapia, cirugía o radioterapia, siendo que esta última ha probado ser de gran ayuda para el tratamiento de tumores malignos en tejido biológico. Es menos invasiva a comparación de las cirugías y evita dañar el cuerpo entero al ser más localizada en comparación de la quimioterapia. Por esto mismo consideramos importante entender a profundidad el efecto que provoca la radiación ionizante en tejido biológico. Centrado a esto se han realizado investigaciones sobre los efectos de las partículas pesadas en la irradiación, con fines terapéuticos.

A su vez las herramientas computacionales han tenido un gran avance en años recientes, volviéndose un recurso valioso para la investigación en múltiples ramas de la ciencia. Entre estas herramientas se destacan las simulaciones por método Monte Carlo, las cuales cuentan con una gran variedad de áreas de aplicación y han demostrado su fiabilidad. Son instrumentos con grandes beneficios debido a su bajo costo, su repetibilidad, fácil acceso y adaptabilidad. Un ejemplo de los usos de estos métodos es en física médica, siendo útil al estudiar desde el diseño e implementación de detectores, para simulaciones de tratamientos oncológicos o estudios a escalas nanométricas.

El estudio del efecto de la radiación ionizante en las células es relevante para la mejora de los tratamientos oncológicos. Mediante simulaciones Monte Carlo es posible recrear datos

experimentales y expandir el alcance de estos, siendo posible acceder a datos importantes que en una experimentación convencional no sería posible. La simulación de la radiolisis del agua nos proporciona información con respecto a las especies químicas producidas en el medio debido a la interacción de la radiación con el agua. Debido a que estas la principal causa del daño que se produce en el material genético al reaccionar con las hebras de ADN. Dado que el daño que se genera en estas hebras puede tener grandes repercusiones para una célula, abarcando desde la posibilidad de reparación de su material genético, mutaciones en el mismo por errores en la reparación celular o incluso muerte celular.

Algunos estudios previos realizados con el fin de comprender mejor el efecto de la radiación ionizante y sus repercusiones biológicas se remontan a los trabajos realizados en, los años 60´s, uno de estos ejemplos es Cleaver J. E., (1968) relaciona por primera vez el fallo en la reparación del ADN generado por las células con la carcinogénesis; años posteriores, Charlton D. E., (1989) realizo por primera vez una extensa clasificación de los tipos de rompimientos en el ADN y las características de cada uno, incluyendo rompimientos complejos; el trabajo de Ward J. F., (1995) destaca la importancia de los rompimientos de hebra doble por los peligros que estos conlleva; Goodhead D. T., (1999) nos presenta una de las primeras simulaciones que estudia el daño al ADN a nivel atómico; posteriormente Nikjoo, H., et al. (2006) realiza las primeras simulaciones por medio del método Monte Carlo Track Structure para simular el daño al ADN.

Considerando los efectos que puede producirse en tejido biológico debido a la radiación ionizante como son cambios bioquímicos, afecciones en la división celular hasta el desarrollo de cáncer a lo largo de los años (Turner E., 2007) es importante conocer factores que pueden alterar las posibilidades de daño al material genético y validar softwares para ello. TOPAS-nBIO es un software de Monte Carlo Track Structure que se centra en la interacción de la radiación con la materia a escalas nanométricas con la ventaja de poder declarar reacciones entre especies químicas y el ADN, siendo capaz de variar entre diferentes fuentes y calidades de radiación, para este caso particular se busca estudiar el efecto de las partículas pesadas en el material genético mediante la determinación del número de rompimientos de hebra, esto variando la concentración de material genético suspendido en el medio como la

concentración de criopreservante en el mismo y comparando los datos obtenidos de la simulación con datos experimentales de Milligan J.R., (1998) y Brabcová K. P., (2019).

2. Marco teórico

2.1. Interacción de Radiación con la materia

2.1.1. Radiación ionizante

La radiación ionizante se define como partículas con suficiente energía para separar a los electrones orbitales del núcleo generando cambios estructurales en su composición, algunos ejemplos de estos son: rayos X, rayos γ, electrones, protones o iones pesados con suficiente energía cinética para ionizar la materia, un ejemplo de ello es el agua en estado líquido cuya energía de ionización es de 12.6 eV (Informatics, s. f.). Produciendo que uno o más electrones sean liberados debido a las interacciones de las partículas con los átomos que constituyen la materia; La excitación por otra parte es el proceso mediante el cual debido a la interacción de partículas hay una transferencia de energía. El proceso de excitación requiere menos energía que el de ionización (Thomas, 2012) y finaliza cuando el núcleo excitado libera el exceso de energía en forma de rayos-x.

Conforme la energía disminuye gradualmente de las partículas, la ionización se vuelve un efecto menos probable, la brecha entre la que se puede considerar radiación ionizante o no ionizante depende del fin que se le dé, sin embargo, para el tema de radiobiología este valor es de 10eV (Thomas, 2012).

Dichos fenómenos son posibles de categorizar por la distinción entre partículas cargadas y no cargadas. Entre estos efectos se encuentran el efecto Compton, fotoeléctrico, creación de pares, y el efecto Rayleigh que se explicara en las siguientes secciones.

2.1.2 Efecto Fotoeléctrico

El efecto fotoeléctrico (Nikjoo, 2012) causado por una interacción de fotones (partículas no cargadas) con la materia. En el caso del efecto fotoeléctrico es caracterizado por la emisión de un electrón y una absorción total de la energía del fotón (Nikjoo, 2012), generando así que este sea expulsado de su orbital. De este modo es posible que

electrones de capas superiores "cubran" está vacante, generando en este movimiento la emisión de rayos X característicos.

La energía cinética del electrón eyectado es definida por

$$E = h\upsilon - E_B \qquad (1)$$

Donde E_B es la energía de enlace del electrón y el núcleo. $h\upsilon$ es la energía del fotón.

El efecto fotoeléctrico es más probable que ocurra a energías bajas, pero mayores a la energía de enlace (Nikjoo, 2012), siendo así que este tiene la capacidad de dislocar al electrón de su posición. El efecto fotoeléctrico decrece su probabilidad de que ocurra conforme más energético es el fotón, debido a que la energía del fotón no será absorbida en su totalidad.

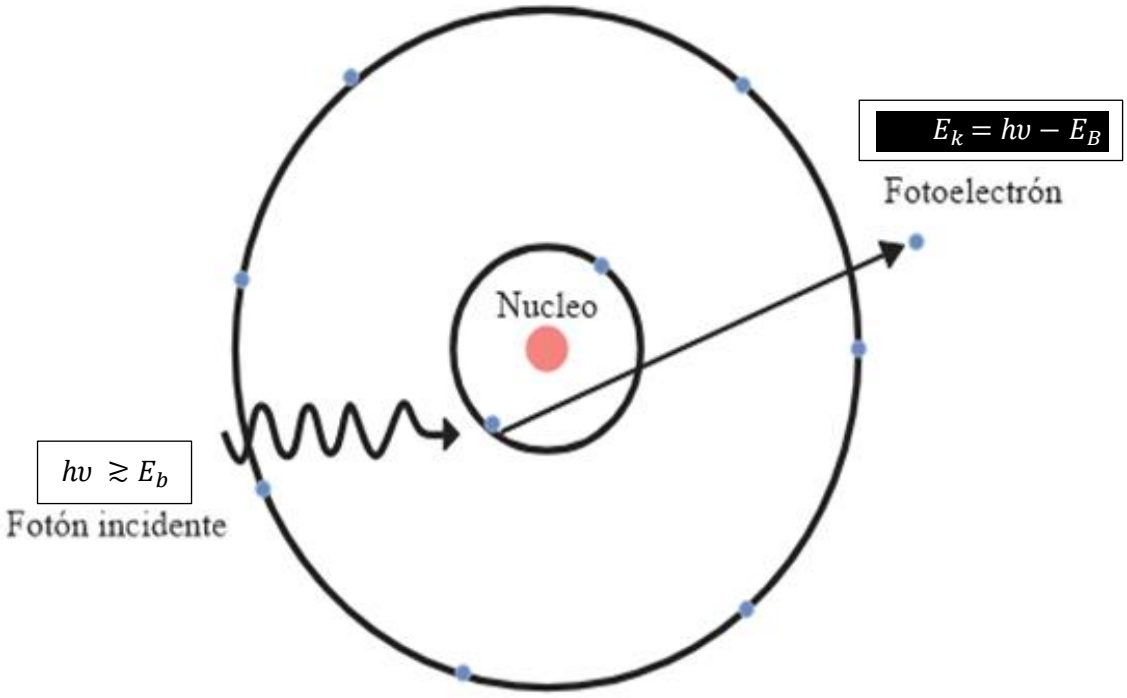

Figura 1: Esquema del efecto fotoeléctrico. El fotón incide en la capa K, L, M, N generando la expulsión del electrón y la dispersión del fotón con la energía sobrante. Adaptación de Bailey D.L., Humm J.L., Todd-Pokropek A., van Answegen A.(2017). Nuclear Medicine Physics A Handbook for Teachers and Students

2.1.3. Efecto Compton

El efecto Compton ocurre cuando un electrón con una energía mucho mayor que la del electrón orbital del átomo colisiona con este, transfiriendo la suficiente cantidad de energía para que este sea sacado de su posición mientras que el fotón es redirigido al dispersarse en un ángulo φ.

En este efecto existen algunos casos especiales en los que se conocen como golpe directo, *grazing stroke* y *scatered photon effect* , en los cuales se definen cada uno por la energía transferida al electrón y el ángulo de dispersión que se encuentra entre uno y otro.

El efecto Compton depende de la cantidad de electrones por gramo (densidad electrónica) que contiene el material absorbente; se puede considerar que en la mayoría de los materiales tienen la misma densidad electrónica, a excepción del hidrogeno (Khan, 2010).

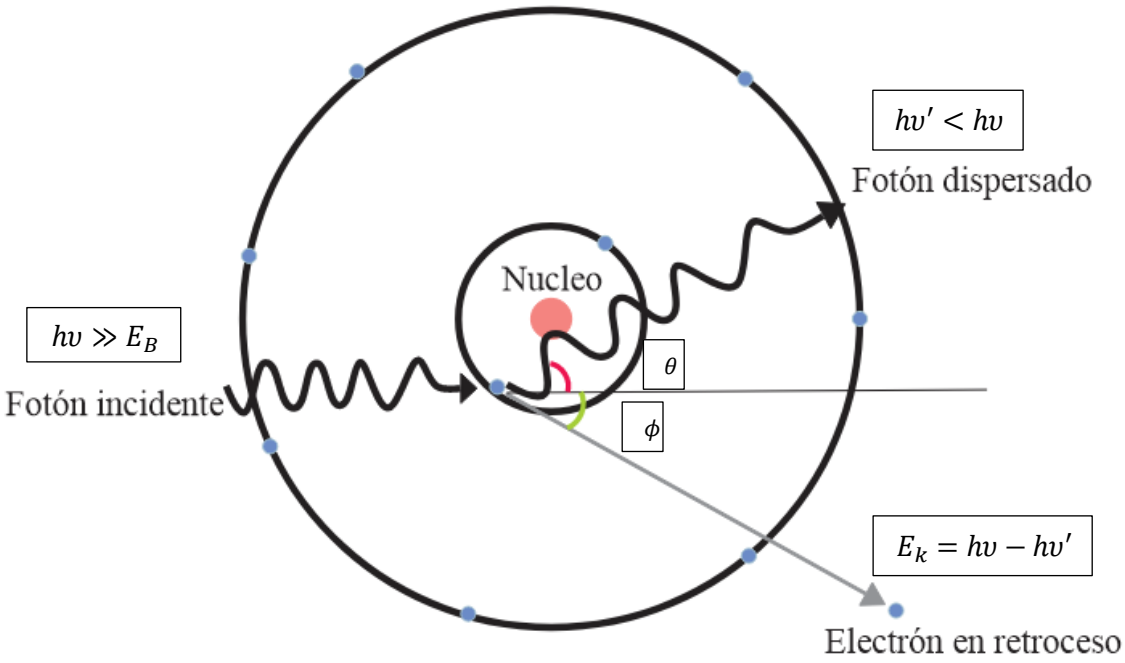

Figura 2: Esquema del efecto Compton. El electrón es dispersado en un angulo ϕ y el foton en un angulo θ. Adaptado de Bailey D.L., Humm J.L., Todd-Pokropek A., van Answegen A.(2017). Nuclear Medicine Physics A Handbook for Teachers and Students

2.1.4. Creación de pares

Para la creación de pares es necesario considerar una condición importante para que esto suceda, que es que se requiere que la energía del fotón sea mínimamente 2 veces la energía del electrón en reposo. Esto es debido al principio de conservación de la energía. Para la creación de pares la probabilidad de que esta suceda se incrementa a energías cercanas a los 1.022MeV mientras que la energía adicional es distribuida en los electrones (Nikjoo, 2012).

En este fenómeno se crea un electrón y un positrón por medio de la interacción de los campos electromagnéticos con este; en estos casos es posible que la energía remanente se vuelva en energía cinética del positrón que le permite seguir viajando por el medio, siendo que si después se encuentra con algún otro electrón puede producirse la aniquilación de pares. La aniquilación de pares generara dos fotones en direcciones contrarias conteniendo cada uno la mitad de la energía que constituía al positrón.

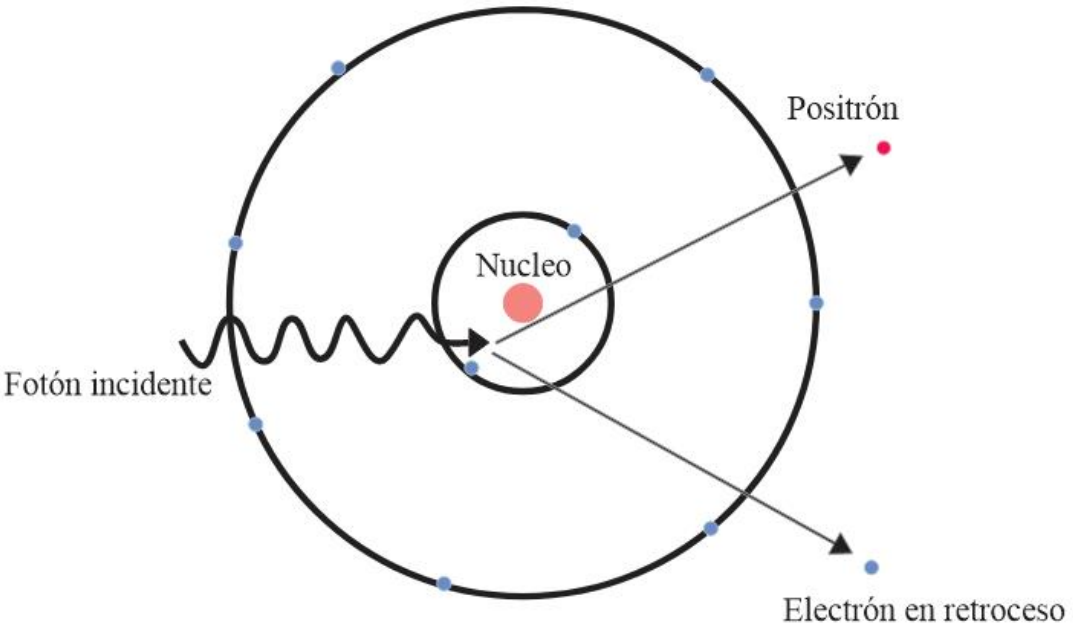

Figura 3: Esquema de la creación de pares. Creación de un electrón y un positrón resultado del fotón incidente. Adaptado de Bailey D.L., Humm J.L., Todd-Pokropek A., van Answegen A.(2017). Nuclear Medicine Physics A Handbook for Teachers and Students

Estos efectos mencionados anteriormente tienen mayor predominancia en ciertos rangos de energía del fotón, siendo posible verlos en la siguiente grafica.

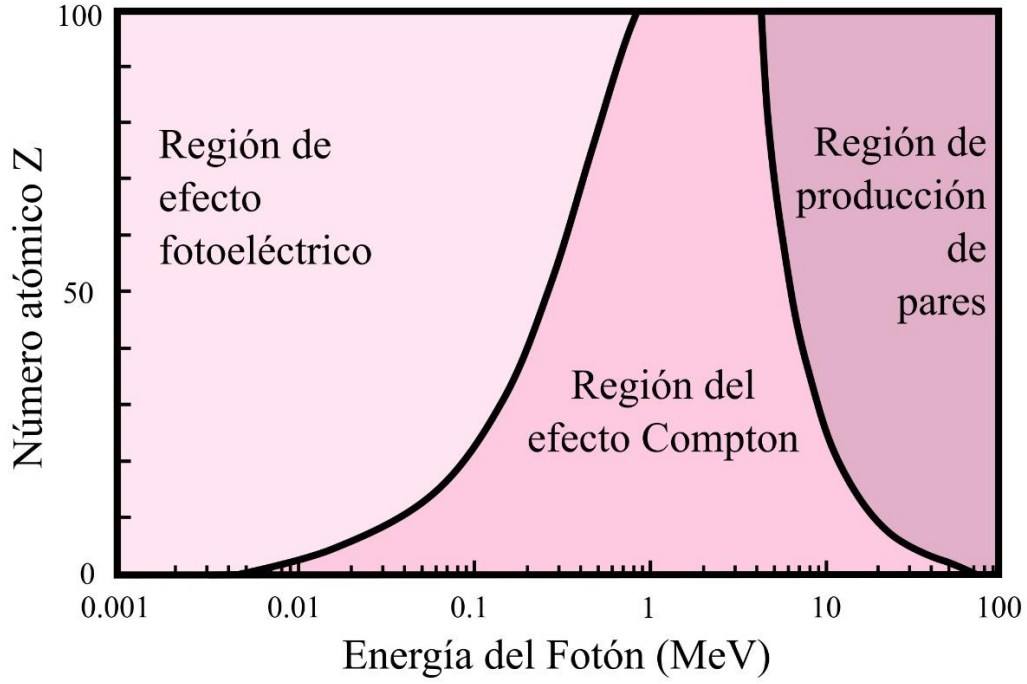

Figura 4: Figura Ilustrativa respecto a la predominancia de cada efecto a diferentes energías. Adaptado de Bailey D.L., Humm J.L., Todd-Pokropek A., van Answegen A.(2017). Nuclear Medicine Physics A Handbook for Teachers and Students.

2.1.5. Interacciones con partículas cargadas.

Las partículas cargadas también pueden penetrar en la materia, la forma en la que estas interactúan con la materia es por medio de fuerzas electromagnéticas, un ejemplo de ellas son los electrones. Las partículas cargadas transfieren energía a los electrones atómicos o incluso llegan a interactuar con el núcleo, generando así una transmisión de energía que puede ser que produzca una excitación o una ionización. Entre las partículas cargadas podemos encontrar partículas pesadas, las cuales serán abordadas más adelante. A diferencia de las partículas pesadas que tienen una trayectoria casi recta en el medio, los electrones y positrones tienen una mayor pérdida de energía en las interacciones como colisiones. En algunos casos debido a la desviación abrupta de su camino por el núcleo, estos electrones emiten fotones Bremsstrahlung (Nikjoo, 2012).

- Bremsstrahlung: En el caso de las partículas cargadas existen interacciones por medio de sus campos electromagnéticos. El efecto Bremsstrahlung se genera principalmente en materiales con un alto número atómico, algunos de estos materiales podrían ser como el plomo. Se caracteriza por la interacción de las partículas cargadas con el núcleo del átomo, generando de esta forma una desviación en su trayectoria, emitiendo de esta manera un rayo X (Khan, 2010).

- Ionización: En el caso de las ionizaciones una partícula cargada interactúa con los electrones atómicos, transfiriendo la energía suficiente para eyectar al electrón de su posición (Nikjoo, 2012).

- Excitación: La excitación se produce cuando las partículas cargadas interactúan con los electrones orbitales, pero no tienen la suficiente energía para transferirla al electrón orbital, lo que provoca que, en lugar de su eyección, este suba un nivel de energía (Nikjoo, 2012).

Estas son conocidas como las interacciones electrónicas (Bremsstrahlung) y nucleares (ionización y excitación), sin embargo, existen diferencias entre las características de las interacciones debido a su masa. Las partículas interactúan de cualquiera de estas formas con la materia, sin embargo, debido a su masa la forma en la que estas pierden energía varía.

Las partículas más ligeras (electrón, positrón) al atravesar un material pierden energía más rápido debido a que estas sufren de más interacciones a lo largo de su paso, esto debido a las colisiones en las cuales transfieren energía o las interacciones electromagnéticas hasta que estos mismos pierden la totalidad de su energía cinética, Mientras que en el caso de las partículas pesadas (protón o iones) interaccionan mucho menos a lo largo de su camino y debido a ello pierden energía de una manera más lenta. (Nikjoo, 2012)

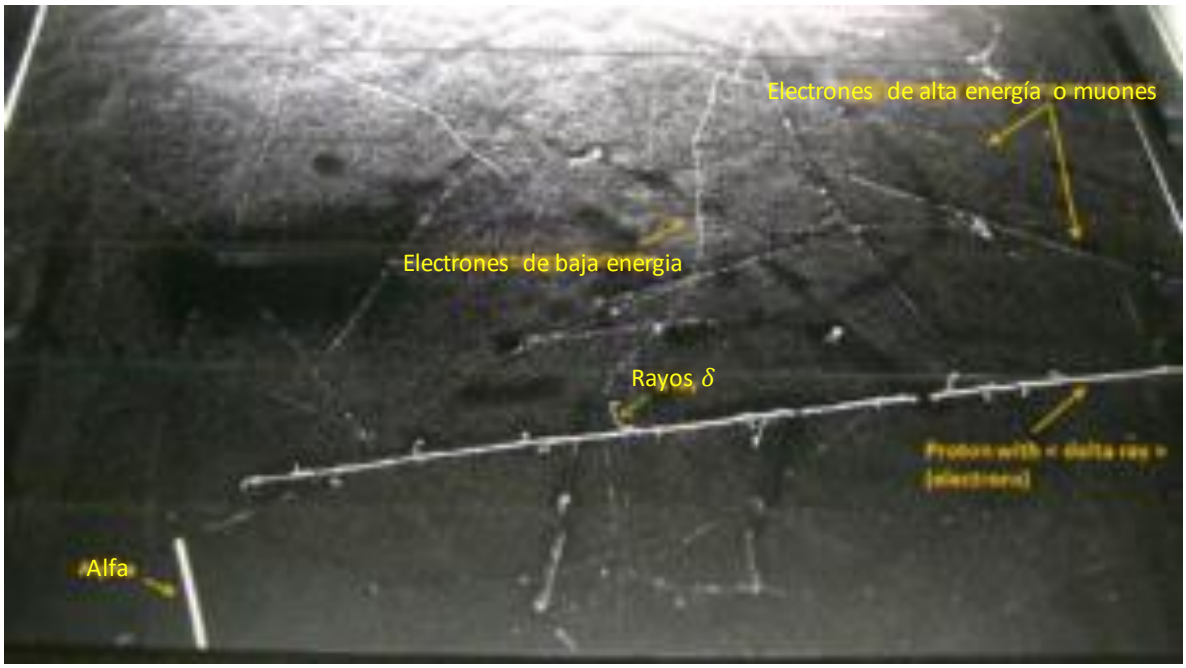

Figura 5: Camara de niebla mostrando trayectorias de particulas incidentes. Adaptada de [https://revista.crfptic.es/te-acercamos-las-tic/robotica-programacion/introduccion-a-la-fisica-de-particulas-y-observacion-muon-detector/]

2.1.6. Partículas pesadas

Las partículas pesadas generalmente viajan en una línea casi totalmente recta haciendo pequeñas interacciones en su trayecto que usualmente son por colisiones con los electrones orbitales, y eventualmente desviadas por dispersión de Rutherford.

Los tipos de stopping power que hablaremos serán el de colisión y el stopping power radiativo, entre estos dos existen diferencias, pues si bien ambas se refieren a la cantidad de energía perdida por la partícula al atravesar el medio, cada uno de estos ocurre en rangos de energía diferentes.

2.1.6.1 Stopping power

El stopping power podemos definirlo como la cantidad de energía perdida durante la desaceleración en el medio (Nikjoo, 2012). En el caso del stopping power hay un par de tipos que considerar y serán mencionados a continuación.

El stopping power podemos describirlo por medio de la siguiente expresión:

$$-\frac{dT}{dx} = \mathrm{S_p} \qquad (2)$$

Donde dT es el diferencial de energía cinética y dx es el diferencial de longitud, las unidades en las que se expresa el stopping power es $\frac{MeV}{cm}$ o $\frac{J}{m}$. [Attix, F.H. (2008)]. Los valores usuales en agua líquida son de $2.465x10^1 MeV\frac{cm^2}{g}$ para partículas alfas a una energía de 500 MeV [NIST. (s.f.). ASTAR], $2.743\frac{MeVcm^2}{g}$ para protones a una energía de 500 MeV [NIST. (s.f.). PSTAR] y $1.551x10^1 MeV\frac{cm^2}{g}$ en el caso de electrones a energías de $500 MeV$ [NIST. (s.f.). ESTAR].

2.1.6.2 Stopping power de colisión

En el caso del *stopping power* de colisión se refiere a la perdida debido a la colisión directa con los electrones del material, se presenta en partículas cargadas como los electrones y partículas pesadas. Este nos es importante para un tema fundamental a continuación que es el pico de Bragg.

El *stopping power* de electrones se diferencia principalmente por ser capaz de perder una gran cantidad de energía por colisión, mientras que en el caso de un positrón este puede perderla toda; en segundo caso está el hecho de que es imposible identificar un electrón incidente de uno cualquiera o de uno colisionado. Cabe decir que la energía perdida decrece en medios líquidos y sólidos siendo que aquí la polarización del medio interfiere con el campo magnético de las partículas cargadas. (Nikjoo, 2012)

La ecuación que describe el *stopping power* de colisión es:

$$\frac{S_{col}^{\pm}}{\rho} = \frac{2\pi r_e^2 mc^2}{\beta^2}\frac{ZN_A}{A}\left[\ln\left(\frac{T}{I}\right)^2 + \ln\left(1+\frac{\tau}{2}\right) + F^{\mp}(\tau) - \delta\right] \qquad (3)$$

Donde el valor de $F^{\mp}$ depende de si el valor es de un electrón o positrón. La ecuación siguiente es para el valor del electrón.

$$F^{-}(\tau) = (1-\beta^2)\left[1 + \frac{\tau^2}{8} - (2\tau+1)\ln(2)\right] \quad (4)$$

Mientras que en el caso de los positrones tenemos

$$F^{+}(\tau) = 2\ln(2) - \frac{\beta^2}{12}\left[23 + \frac{14}{\tau+2} + \frac{10}{(\tau+2)^2} + \frac{4}{(\tau+2)^2}\right] \quad (5)$$

Donde se encuentra el T el cual es la energia cinetica del electron, mc^2 la energia restante del electron, $\tau = \frac{T}{mc^2}$, $\beta = \frac{V}{c}$ que es la relacion entre la velocidad del electron y la velocidad de la luz, $r_e = \frac{e^2}{mc^2}$, Z que es el numero atomico, A la masa atomica y N_A que es el numero de Avogadro e I siendo la energía promedio de excitación del medio.

2.1.6.3. Stopping power radiativo.

El *stopping power radiativo* es debido a las interacciones electromagnéticas con los átomos del material. La emisión de este es descrita por la siguiente ecuación

$$\frac{S_{rad}}{\rho} = \frac{N_A}{A}\int_0^T k\frac{d\sigma}{dk}dk \quad (6)$$

Aquí tenemos a $\frac{d\sigma}{dk}$ que es el diferencial de la seccion eficaz, $\frac{S_{rad}}{\rho}$ es el stopping power radiativo masico, A el numero atomico y N_A es el numero de avogadro.

Algunos de los valores se darán a continuación en la siguiente tabla.

Energía Cinética (MeV)	$\frac{S_{col}}{\rho}(MeV\ cm^2\ g^{-1})$	$\frac{S_{rad}}{\rho}(MeV\ cm^2\ g^{-1})$	$\frac{S_{tot}}{\rho}(MeV\ cm^2\ g^{-1})$
0.001	126		126
0.002	75.5		77.5
0.005	42.6		42.6
0.01	23.2		23.2
0.025	11.4		11.4
0.050	6.75		6.75
0.075	5.08		5.08
0.1	4.20		4.20
0.2	2.84	0.006	2.85
0.5	2.06	0.01	2.07
0.7	1.94	0.013	1.95
1	1.87	0.017	1.89
4	1.91	0.065	1.98
7	1.93	0.084	2.02
10	2.00	0.183	2.18

Tabla 1: Tabla de valores de stopping power de colisión, radiativo y total a diferentes energías cinéticas. [Nikjoo, 2012]

2.1.7. Pico de Bragg

El pico de Bragg es un fenómeno que ocurre solo en partículas con masa igual o mayor a la del protón, debido a las interacciones que se generan en el trayecto de la partícula al profundizar en el medio incidente. El pico de Bragg se distingue principalmente por una gran punta y un descenso abrupto que representa la perdida de energía de la partícula al final de su avance en el medio. Este fenómeno no es posible verlo en partículas más ligeras, dado que estas sufren de múltiples dispersiones a lo largo de su camino debido a su baja masa. (Khan, 2010)

Este es generado por la forma en que las partículas pierden energía de una forma no lineal conforme esta profundiza en el medio. Siendo el caso que mientras menos energía tienen las partículas incidentes, los depósitos de energía que generan son menores a comparación de partículas con menos energía, lo que provoca que estas pierdan más energía y se transportan menos. El pico es producido cuando estas mismas partículas han perdido suficiente energía, siendo estas sus últimas interacciones antes de que estas sean absorbidas y esto se visualice como un pico que decae abruptamente.

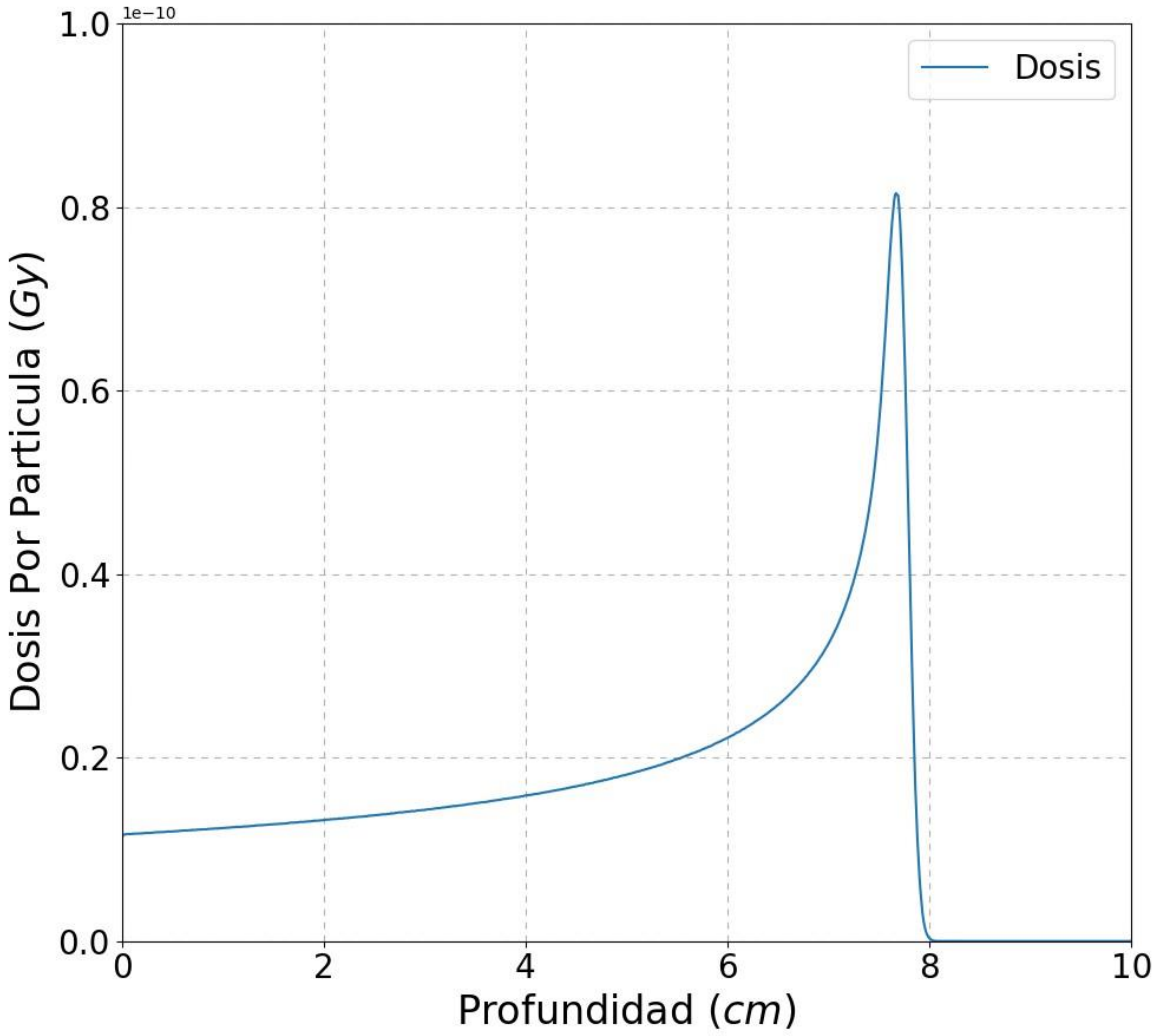

Figura 6: Pico de Bragg para protones a una energia de 100 MeV..

2.2. Daño al ADN

2.2.1. Radiación en medios biológicos

La radiación ionizante tiene efectos directos en el tejido biológico. Aun cuando puede existir una gran cantidad de daño causado en el material genético debido a los efectos de la radiación ionizante, existen mecanismos en la célula que ayudan a que los daños sean reparados, en otros casos las consecuencias que podría provocar en la célula es la alteración genética, el deterioro funcional de la misma y finalmente la muerte celular (Foradori A., 1990). Aquí podemos mencionar consecuencias también de la radiación

ionizante en el tejido, sin embargo, no nos concentraremos en mecanismos de reparación celular en este trabajo.

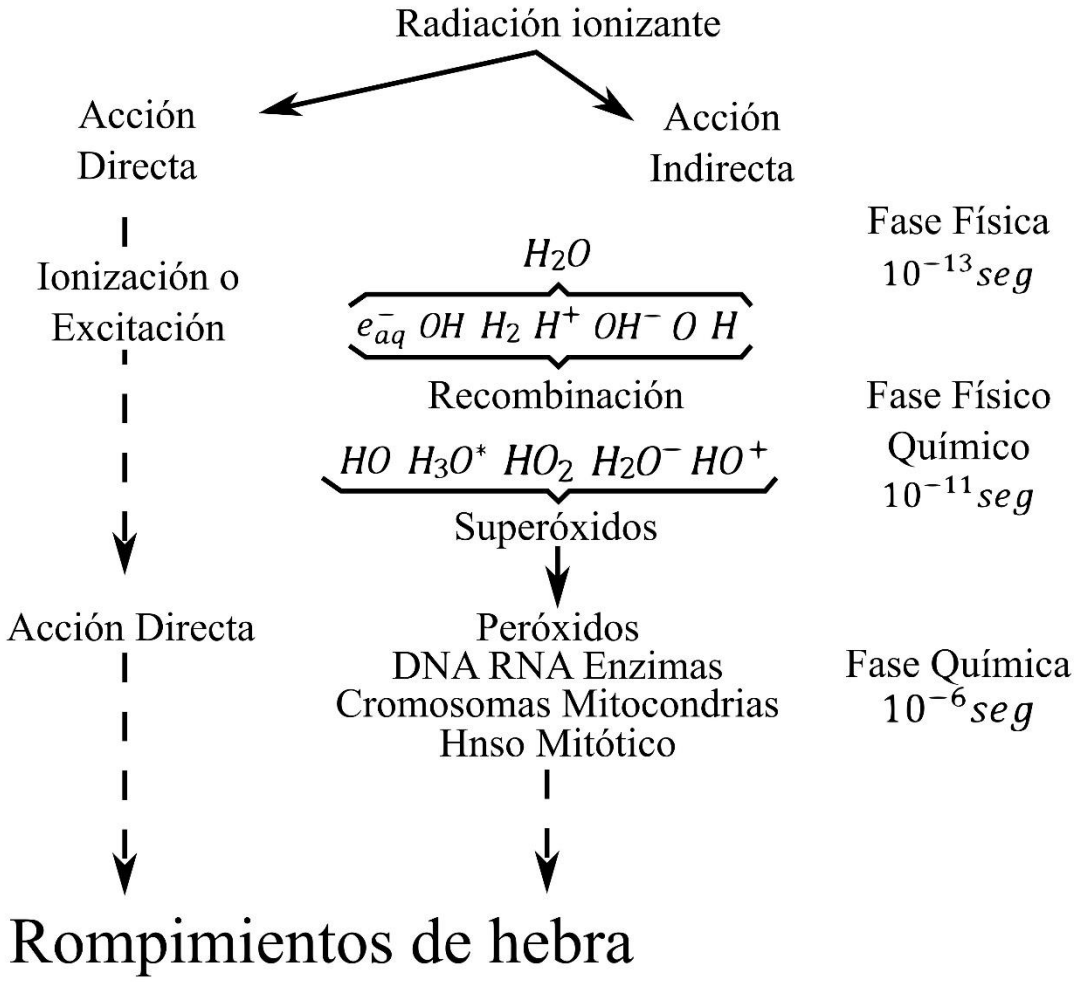

Figura 7: Diagrama sobre los procesos y tiempos de la radiolisis del agua, Ilustración obtenida de [Foradori, A. (1990). IV Los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes. ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas].

- Cromosomas: Se pueden producir rupturas en los cromosomas generando así que estos se unan con otros fragmentos generando lo que se conoce como aberraciones ya sean simples o múltiples. (Foradori A., 1990)

- Moléculas circundantes: Las moléculas circundantes también se pueden ver afectadas, como son los lípidos (radicales libres grasos), proteínas e incluso moléculas que son constituyentes de la membrana celular que afectan su funcionamiento (Foradori A., 1990).
- Efectos en el ADN: Sobre este tema nos concentraremos un poco más adelante.

El daño que reciba la célula también depende mucho de su radiosensibilidad, dado que existen células más sensibles a la radiación que otras y podemos definirlas en categorías que van desde muy radiosensible hasta radio resistente, siendo así que el daño que pueda recibir un órgano es directamente dependiente de la radiosensibilidad de los componentes que la constituyen. (Foradori A., 1990).

2.2.2. Radiólisis del agua

La radiolisis del agua es un proceso físico en el cual las ionizaciones y excitaciones que se generan, en los átomos de agua que componen el medio. Se separa en especies químicas llamadas **radicales libres** [Plante. I, (2011)]**.** Para simular este proceso, se consideran tres etapas [Plante. I, (2011)], la etapa física $(0 - 10^{-15}\ s)$, la etapa fisicoquímica $(10^{-15}s - 10^{-12}\ s)$ y la etapa química $(10^{-12}s - 10^{-6}s)$, las cuales ocurren en un rango de tiempo desde un tiempo 0s hasta $1\mu s$ en el caso de agua pura. Luego de este tiempo los productos restantes se consideran homogéneamente distribuidos y da lugar a la química homogénea [Plante. I, (2011)].

Una explicación simplificada de las etapas es:

- **Etapa Física**

  La etapa física está compuesta por los procesos de interacción de radiación con la materia. Se considera que esta etapa dura a lo más 1fs. Durante esta etapa, la radiación ioniza y excita las moléculas del agua, produciendo iones de agua y/o moléculas excitadas Ramos-Méndez, J., et al. (2018). Durante este proceso, se guardan los puntos de ionización y excitación para la siguiente etapa.

- **Etapa Físico química**

  La etapa pre química o físico química se simula en un tiempo de fs a 1ps en esta etapa se da lugar la disociación de la molécula de agua, siendo así que esta genera especies químicas como son $H, OH, H_2, H^+, OH^-, O, e_{aq}^-$ que son las especies químicas primarias. En este proceso pueden incluso ocurrir el caso de que si algunos de estos radicales libres se encuentren demasiado cerca uno de otro a lo cual llamamos *reacciones de contacto*, pueden ser capaces de combinarse, como el caso del OH y H, generando así nuevamente una molécula de agua.

- **Etapa química**

  La etapa química es en las especies químicas que fueron generadas en las etapas anteriores interactúan entre si tanto con el medio, reaccionando a una taza constante, igualmente estas comienzan a difundirse en el medio. En este caso también cabe decir que el coeficiente de difusión depende de las especies químicas moleculares (Karamitros, M., et al. 2011).

2.2.2.1 Especies químicas

Las especies químicas son generadas por medio de la ionización o excitación de la molécula del agua, generando algunas como el OH, H, e_{aq}^-, H_2, H_3O^+. De las especies químicas es destacable el decir que estas su relevancia radica en que pueden reaccionar con el ADN, generando daño en el mismo, que ahondaremos en el más adelante. Sin embargo, existen algunas de estas especies químicas que son más dañinas al ADN que otras, de estas mismas la más reactiva con el ADN es el OH, que es el principal componente que genera daño. Algunas de las reacciones que pueden ser producidas entre los radicales libres entre si son las siguientes.

Especies	D $(10^9 nm^2 s^{-1})$	R(nm)	Especies	D $(10^9 nm^2 s^{-1})$	R(nm)
H	7.0	0.19	O_2^-	1.75	0.22
OH	2.2	0.22	HO_2	2.3	0.21
H_2O_2	2.3	0.21	HO_2^-	1.4	0.25
H_2	4.8	0.14	$O(^3P)$	2.0	0.20
e_{aq}^-	4.9	0.50	O^-	2.0	0.25
H^+	9.46	0.25	O_3^-	2.0	0.20
OH^-	5.3	0.33	O_3	2.0	0.20
O_2	2.4	0.17			

Tabla 2: Tabla de coeficientes de difusión de los radicales libres. [Plante, (2011)]

2.2.2.2 Reacciones químicas

Existen seis tipos específicos de reacciones químicas los cuales son:

- Tipo I: Los de tipo I son reacciones de difusión totalmente controlada de las reacciones entre partículas neutralmente cargadas, donde en cada colisión con un radio R se dirige a ser una reacción (Plante, I. 2011, [1]).
  En este caso la probabilidad de reacción es

$$P_I(t|r_0) = 1 - \int_R^\infty 4\pi r^2 p_I(r,t|r_0)dr = \frac{R}{r_0} Erfc\left[\left(\frac{r_0 - R}{\sqrt{4Dt}}\right)\right] \quad (7)$$

  En donde $4\pi r r_0 p_1(r,t|r_0)$ es

$$4\pi r r_0 p_1(r,t|r_0) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}}\left\{e^{\left[\frac{(r-r_0)^2}{4Dt}\right]} - e^{\left[\frac{(r+r_0-2R)^2}{4Dt}\right]}\right\} \quad (8)$$

  Y Erfc es la función de error complementaria

$$Erfc(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}}\int_x^\infty \exp(-\xi^2)d\xi \quad (9)$$

Cuyos valores necesarios puedes ser encontrados en la tabla a continuación.

Reacciones	$k_{obs}\ (M^{-1}s^{-1})$	R(nm)	P_{React}
$H + H \rightarrow H_2$	$5.03X10^9$	0.38	0.25
$H + e^-_{aq} \rightarrow H_2 + OH$	$2.50X10^{10}$	1.11	0.25
$H + O(^3P) \rightarrow OH$	$2.02X10^{10}$	0.29	1.00
$H + O^- \rightarrow OH^-$	$2.00X10^{10}$	0.29	1.00
$OH + O(^3P) \rightarrow HO_2$	$2.02X10^{10}$	0.63	1.00
$HO_2 + O(^3P) \rightarrow O_2 + OH$	$2.02X10^{10}$	0.62	1.00
$O(^3P) + (^3P) \rightarrow O_2$	$2.20X10^{10}$	1.45	1.00

Tabla 3: Tabla de valores asociados a las reacciones de tipo I. [Plante, (2011)]

- Tipo II: Los Tipo II son reacciones de difusión parcialmente controladas entre partículas neutras. Las colisiones entre partículas neutras pueden resultar en reacciones químicas que dependerá su probabilidad de la taza de reacción k_{obs} en las condiciones de frontera es

$$D\frac{\partial p_{II}(r,t|r_0)}{\partial r}|_{r=R} = k_{act}p_{II}(r,t|r_0) \qquad (10)$$

Donde k_{act} es la tasa constante de activación y D es la constante de difusión.

Valores referentes a D y a R son valores que es posible encontrarlos en la Tabla 1

La probabilidad de reacción es obtenida de por la integración de

$$P_{II}(t|r_0) = \frac{k_{act}}{4\pi RDr_0 \propto}\left[Erfc\left(\frac{r_0 - R}{\sqrt{4Dt}}\right) - W\left(\frac{r_0 - R}{\sqrt{4Dt}}, \frac{\propto}{\sqrt{Dt}}\right)\right] \qquad (11)$$

Donde

$$W(x,y) \equiv (e^{2xy+y^2} Erfc(x+y)) \quad (12)$$

$$\propto = \frac{k_{act} + 4\pi RD}{4\pi R^2 D} \quad (13)$$

Reacciones	$k_{obs}\ (M^{-1}s^{-1})$	$R(nm)$	$k_{dif}(M^{-1}s^{-1})$	$k_{act}(M^{-1}s^{-1})$	P_{Reac}	$\alpha(nm^{-1})$
$H + OH \rightarrow H_2O$	$1.55x10^{10}$	0.41	$2.86x10^{10}$	$3.40x10^{10}$	0.33	5.34
$H + H_2O_2 \rightarrow H_2O + OH$	$3.50x10^{7}$	0.40	$2.82x10^{10}$	$3.50x10^{7}$	0.00	2.50
$H + OH^- \rightarrow H_2O + e^-_{aq}$	$2.51x10^{7}$	0.52	$4.84x10^{10}$	$2.57x10^{10}$	0.00	1.92
$H + O_2 \rightarrow HO_2$	$2.10x10^{10}$	0.36	$2.56x10^{10}$	$1.17x10^{11}$	0.67	15.4
$H + HO_2 \rightarrow H_2O_2$	$1.00x10^{10}$	0.40	$2.82x10^{10}$	$1.55x10^{10}$	0.19	3.88
$H + O_2 \rightarrow HO_2$	$1.00x10^{10}$	0.41	$2.72x10^{10}$	$1.58x10^{10}$	0.20	3.86
$OH + OH \rightarrow H_2O_2$	$5.50x10^{9}$	0.44	$7.32x10^{9}$	$2.21x10^{10}$	0.55	9.14
$OH + H_2O_2 \rightarrow HO_2 + H_2O$	$2.88x10^{7}$	0.43	$1.46x10^{10}$	$2.88x10^{7}$	0.00	2.33

$OH + H_2 \rightarrow H + H_2O$	$3.28x10^7$	0.36	$1.91x10^{10}$	$3.29x10^7$	0.00	2.78
$OH\ e_{aq}^- \rightarrow OH^-$	$2.95x10^{10}$	0.72	$3.87x10^{10}$	$1.25x10^{11}$	0.49	2.87
$OH + OH \rightarrow O^- + H_2O$	$6.30x10^9$	0.55	$3.12x10^{10}$	$7.90x10^9$	0.08	2.28
$OH + HO_2 \rightarrow O_2 + H_2O$	$7.90x10^9$	0.43	$1.46x10^{10}$	$1.72x10^{10}$	0.33	5.05
$OH + O_2^- \rightarrow O_2 + OH^-$	$1.07x10^{10}$	0.44	$1.32x10^{10}$	$5.76x10^{10}$	0.64	12.2
$OH + HO_2^- \rightarrow HO_2 + OH^-$	$8.32x10^9$	0.47	$1.28x10^{10}$	$2.38x10^{10}$	0.42	6.08
$OH + O^- \rightarrow HO_2^-$	$1.00x10^9$	0.47	$1.49x10^{10}$	$1.07x10^9$	0.03	2.28
$OH + O_3^- \rightarrow O_2^- + OH_2$	$8.50x10^9$	0.42	$1.34x10^{10}$	$2.34x10^{10}$	0.42	6.55
$H_2O_2 + e_{aq}^- \rightarrow OH^- + OH$	$1.10x10^{10}$	0.71	$3.87x10^{10}$	$1.54x10^{10}$	0.11	1.98

$H_2O_2 + OH^- \rightarrow HO_2^- + H_2O$	$4.71x10^8$	0.54	$3.1x10^{10}$	$4.78x10^8$	0.01	1.88
$H_2O_2 + O(^3P) \rightarrow HO_2 + OH$	$1.60x10^9$	0.41	$1.33x10^{10}$	$1.82x10^9$	0.05	2.77
$H_2O_2 + O^- \rightarrow HO_2 + OH^-$	$5.55x10^8$	0.46	$1.50x10^{10}$	$5.76x10^8$	0.01	2.26
$H_2 + O(^3P) \rightarrow H + OH$	$4.77x10^3$	0.34	$1.75x10^{10}$	$4.77x10^3$	0.00	2.94
$H_2 + O^- \rightarrow H + OH^-$	$1.21x10^8$	0.39	$2.01x10^{10}$	$1.22x10^8$	0.00	2.58
$e_{aq}^- + O_2 \rightarrow O_2^-$	$1.74x10^{10}$	0.67	$3.70x10^{10}$	$3.23x10^{10}$	0.22	2.79
$e_{aq}^- + HO_2 \rightarrow HO_2^-$	$1.29x10^{10}$	0.71	$3.87x10^{10}$	$1.92x10^{10}$	0.13	2.11
$OH^- + HO_2 \rightarrow O_2^- + H_2O$	$6.30x10^9$	0.54	$3.11x10^{10}$	$7.91x10^9$	0.08	2.32
$OH^- + O(^3P) \rightarrow HO_2^-$	$4.20x10^8$	0.53	$2.93x10^{10}$	$4.26x10^8$	0.01	1.91

$O_2 + O(^3P) \rightarrow O_3$	$4.00x10^9$	0.37	$1.23x10^{10}$	$5.92x10^9$	0.18	4.00
$O_2 + O^- \rightarrow O_3^-$	$3.70x10^9$	0.42	$1.40x10^{10}$	$5.03x10^9$	0.13	3.24
$HO_2 + HO_2 \rightarrow H_2O_2 + O_2$	$9.80x10^5$	0.42	$7.31x10^9$	$9.80x10^5$	0.00	2.38
$HO_2 + O_2 \rightarrow HO_2 + O_2$	$9.70x10^7$	0.43	$1.32x10^{10}$	$9.77x10^7$	0.00	2.34
$HO_2 + O(^3P) \rightarrow O_2 + OH$	$5.30x10^9$	0.45	$1.16x10^{10}$	$9.77x10^9$	0.25	4.10

Tabla 4: Tabla de valores asociados a las reacciones de tipo II. [Plante (2011)]

- Tipo III: Este tipo son con difusiones totalmente controladas entre partículas cargadas. Dado que estas partículas tienen una interacción electroestática, por ello se define una distancia efectiva como r_{eff} y R_{eff}.

$$r_{eff} = -\frac{r_e}{1-\exp\left(\frac{rc}{r}\right)} \quad \text{y} \quad R_{eff} = -\frac{r_c}{1-\exp\left(\frac{r_c}{R}\right)} \qquad (14)$$

En el caso de que r_c sea el potencial electroestático, cuando $r_c \rightarrow 0$ lo que significa que no tiene campo eléctrico entre ellas y cuando R_{eff} tiende R.

En solventes con alta permitividad como lo son el agua, la probabilidad de reacción se expresa como

$$P_{III}(t|r_0) = \frac{R_{eff}}{r_{eff}} Erfc\left[\frac{r_{eff} - R_{eff}}{\sqrt{4Dt}}\right] \quad (15)$$

Donde el radio de reacción esta dado por

$$R = \frac{r_c}{\ln\left(1 + \frac{r_c}{R_{eff}}\right)} \quad (16)$$

Reacciones	$k_{obs}(M^{-1}s^{-1})$	$R(nm)$	$r_e(nm)$	$R_{eff}(nm)$	P_{react}
$e^-_{aq} + e^-_{aq} \rightarrow H_2 + 2OH$	$6.36\ x10^9$	1.00	0.71	0.67	0.25*
$H^+ + OH^- \rightarrow H_2O$	$1.13x10^{11}$	0.58	-0.71	1.01	1.00
$H^+ + O_3^- \rightarrow OH + O_2$	$9.00x10^{10}$	0.61	-0.71	1.04	1.00

Tabla 5: Tabla de valores asociados a las reacciones de tipo III. [Plante, (2011)]

- Tipo IV: El tipo IV es una generalización del tipo II y III, en este caso son difusiones parcialmente controladas de reacción entre partículas cargadas.
  En este tipo se ocupa igualmente se considera el potencial electroestático.

$$De^{\frac{r_c}{r}} \frac{\partial}{\partial r}\left[e^{-\frac{r_c}{r}} P_{IV}(r,t|r_0)\right] = k_{act} P_{IV}(r,t|r_0) \quad (17)$$

Mientras que la probabilidad de reacción puede ser escrita como

$$P_{IV}(t|r_0) = \frac{R_{eff}}{r_{eff}} \left[Erfc(b) - W(b,a)\right] \quad (18)$$

Donde

$$a = \frac{4R^2 \propto}{r_c^2} \sqrt{\frac{t}{D}}\ senh^2\left(\frac{r_c}{2R}\right) \quad \text{y} \quad b = \frac{r_c}{4\sqrt{Dt}}\left[\coth\left(\frac{r_c}{2r}\right) - \coth\left(\frac{r_c}{2R}\right)\right] \tag{19}$$

Donde

$$\alpha = \upsilon + \frac{r_c D}{R^2\,(1-\exp\,(-\frac{r_c}{R}))} \quad ; \upsilon = \frac{k_{act}}{4\pi R^2} \tag{20}$$

En este caso, cuando $r_c \to 0$, $P_{IV}(t,|r_0) \to P_{II}(t|r_0)$ y de forma similar cuando $\upsilon \to \infty$, $P_{IV}(t|r_0) \to P_{III}(t|r_0)$.

Reacciones	$k_{obs}\,(M^{-1}s^{-1})$	$R(nm)$	$R_{eff}\,(nm)$	$k_{dif}\,(M^{-1}s^{-1})$	$k_{act}(M^{-1}s^{-1})$	P_{React}	$R"_{eff}\,(nm)$
$e^-_{aq} + H^+ \to H$	$2.11x10^{10}$	0.75	1.16	$1.26x10^{11}$	$2.53x10^{10}$	0.04	0.194
$e^-_{aq} + O_2^- \to H_2O_2 + 2OH^-$	$1.29x10^{10}$	0.72	0.42	$2.12x10^{10}$	$3.35x10^{10}$	0.39	0.258
$e^-_{aq} + HO_2^- \to O^- + OH^-$	$3.51x10^{9}$	0.75	0.45	$2.14x10^{10}$	$4.20x10^{9}$	0.07	0.074
$e^-_{aq} + O^- \to 2OH^-$	$2.31x10^{10}$	0.75	0.45	$2.35x10^{10}$	$1.53x10^{12}$	0.96	0.443
$H^+ + O_2^- \to HO_2$	$4.78\ x10^{10}$	0.47	0.91	$7.74\ x10^{10}$	$1.25x10^{11}$	0.27	0.563
$H^+ + HO_2^- \to H_2O_2$	$5.00\ x10^{10}$	0.50	0.94	$7.71x10^{10}$	$1.45x10^{11}$	0.29	0.612
$H^+ + O^- \to OH$	$4.78x10^{10}$	0.50	0.94	$8.13x10^{10}$	$1.16x10^{11}$	0.24	0.551

$O_2^- + O^- \rightarrow O_2 + 2OH^-$	$6.00x10^8$	0.47	0.20	$5.70x10^9$	$6.71x10^8$	0.06	0.021
$HO_2^- + O^- \rightarrow O_2^- + OH^-$	$3.50\ x10^8$	0.50	0.23	$5.81x10^9$	$3.72x10^8$	0.03	0.014
$O^- + O^- \rightarrow H_2O_2 + 2OH^-$	$1.00x10^8$	0.50	0.23	$3.42x10^9$	$1.03x10^8$	0.02	0.007
$O^- + O_3^- \rightarrow 2O_2$	$7.00x10^8$	0.45	0.18	$5.58x10^9$	$8.00x10^8$	0.08	0.023

Tabla 6: Tabla de valores asociados a las reacciones de tipo IV. [Plante, (2011)]

- Tipo V: En este caso el tipo V corresponde a cuando el factor estadístico del spin es $\frac{1}{4}$, esto permite calcular el coeficiente de velocidad de reacción controlada por difusión, por dos radicales, la configuración del singulete de sus giros combinados permite que ocurra la reacción. Las cuales son:

$$H + H \rightarrow H_2$$

$$H + e_{aq}^- \rightarrow H_2 + OH$$

$$e_{aq}^- + e_{aq}^- \rightarrow H_2 + 2OH$$

  Esto ocurre en especies con tiempos de relajación del spin mayor a $1\mu s$.

  Este tipo de reacciones entre partículas son tratadas como tipo I o III, de acuerdo a su carga, pero estas solo reaccionan cuando sus spines individuales son diferentes.

- Tipo VI: Las de este tipo son reacciones con especies en un fondo continuo; en estas reacciones se incluyen también las que se generan cuando uno de los reactivos está en una concentración homogénea conocida en la solución. En agua

pura liquida, las reacciones liquidas de especies radiolíticas con H_2O, H^+ y OH^- se consideran de tipo IV.

La concentración de especies [B] debe ser lo suficientemente alta como para no cambiar las reacciones químicas con otras especies, pero no debe ser mayor a <1Mya que el efecto directo de la radiación puede ser incluido.

Asumiendo a [B] = constante.

$$\frac{d[A]}{[A]} = -k[B]dt \qquad (21)$$

Siendo que $\frac{d[A]}{[A]}$ podemos interpretar como la probabilidad de que especies de tipo A reaccionen con las de tipo B en el fondo continuo.

Podemos definir aquí mismo a $k[B]$ es el *scavenging power* que es el tiempo de vida de las especies químicas, A.

Por otra parte, la probabilidad de que una especie A reaccione con una B se puede escribir como

$$1 - \exp(-k[B]\Delta t) \qquad (22)$$

A un tiempo Δt.

Reacciones	$k_{obs}o\ k_{obs}[B](s^{-1})$
$HO_2 \rightarrow H^+ + O_2^-$	$7.15x10^5$
$O_3^- \rightarrow O^- + O_2$	$2.66x10^3$
$H + H_2O \rightarrow e_{aq}^- + H_3O^+$	5.94
$e_{aq}^- + H_2O \rightarrow HO_2 + OH^-$	15.8
$O_2^- + H_2O \rightarrow H + OH^-$	0.15
$HO_2^- + H_2O \rightarrow H_2O_2 + OH^-$	$1.36x10^6$
$O(^3P) + H_2O \rightarrow 2OH$	$1.90x10^3$
$O^- + H_2O \rightarrow OH + OH^-$	$1.36x10^6$

$e_{aq}^{-} + H^{+} \rightarrow H$	$2.09x10^{3}$
$O_2^{-} + H^{+} \rightarrow HO_2$	$4.73x10^{3}$
$OH^{-} + H^{+} \rightarrow H_2O$	$1.11x10^{4}$
$HO_2^{-} + H^{+} \rightarrow H_2O_2$	$4.98x10^{3}$
$O^{-} + H^{+} \rightarrow OH$	$4.73x10^{3}$
$O_3^{-} + H^{+} \rightarrow OH + O_2$	$8.91x10^{3}$
$H + OH^{-} \rightarrow H_2O + e_{aq}^{-}$	$2.49x10^{3}$
$OH + OH^{-} \rightarrow O^{-} + H_2O$	$6.24x10^{2}$
$H_2O_2 + OH^{-} \rightarrow HO_2^{-} + H_2O$	$4.66x10^{2}$
$HO_2 + OH^{-} \rightarrow O_2^{-} + H_2O$	$6.24x10^{2}$
$O(^3P) + OH^{-} \rightarrow HO_2^{-}$	$4.16x10^{1}$

Tabla 7: Tabla de valores asociados a las reacciones de tipo VI. [Plante, (2011)]

2.2.3. Rompimientos por efecto directo e indirecto

Los rompimientos en el ADN son de gran importancia dado que estos mismos pueden generar desde la muerte celular hasta mutaciones en la misma, siendo estas el precursor del tejido precanceroso. Por esto mismo el interés el estudio de estos y las consecuencias de la radiación ionizante en la célula. Entre el daño que recibe el ADN por la radiación ionizante lo podemos distinguir entre daño por efecto directo e indirecto.

- Daño por efecto Directo: El daño por efecto directo es aquel en que es causado por la interacción directa entre la partícula de radiación ionizante y el ADN, generando así el rompimiento de esta.
- Daño por efecto Indirecto: El daño por efecto directo es causado por la interacción de las especies químicas liberadas en la radiolisis del agua, generado que al interactuar con el ADN este se rompa.

En el caso del daño por efecto indirecto se produce daño a la estructura de azúcar fosfato que constituye el ADN, y aunque existe también daño en las bases pares, este es de importancia siendo que por este se producen las mutaciones, sin embargo no nos enfocaremos en ello dado que no nos enfocaremos en la etapa biológica.

2.2.3.1 Clasificación de rompimientos de hebra.

- **Rompimiento de hebra simple**

Los rompimientos de hebra simple o por sus siglas en ingles SSB (Single Strand Break), son rompimientos que ocurren en un solo lado de la doble hélice que constituye el ADN. Los rompimientos de hebra simples son más comunes en el daño al ADN que otros tipos.

- **Rompimientos de hebra doble**

Los rompimientos de hebra doble que por sus siglas en ingles son DSB (Double Strand Break), son rompimientos que ocurren en lados contrarios de la doble hélice del ADN a una distancia menor de 10 bases pares. Este tipo de rompimientos, aunque son más difíciles que se generen y por lo tanto son menos habituales son más complicados de reparar para la célula.

- **Clasificación de Rompimientos Complejos**

Aunque ya hemos hablado de los rompimientos de hebra simples y dobles y lo que los generan, existen otro tipo de rompimientos conocidos como rompimientos de hebra complejos. Estos fueron acuñados en el articulo "Calculation of initial yields of single- and double-strand breaks in cell nuclei from electrons, protons and alpha particles" del autor Charlton, D. E., et al. (1989). en el cual además del SSB y DSB nos presenta los siguientes tipos de daño.

  - **2SSB**

    Dos rompimientos de hebra simple pero separados por una longitud mayor que 10 bases pares.
  - **SSB+**

    Mas de una ruptura en una sola hebra (en la misma hebra).
  - **DSB+**

    Un DSB , agregado a un SSB en una de las dos hebras.
  - **DSB++**

    Dos o mas DSB en un solo segmento.

Estas especificaciones entre cada tipo de rompimiento se pueden ver de forma mas explicita en la siguiente imagen.

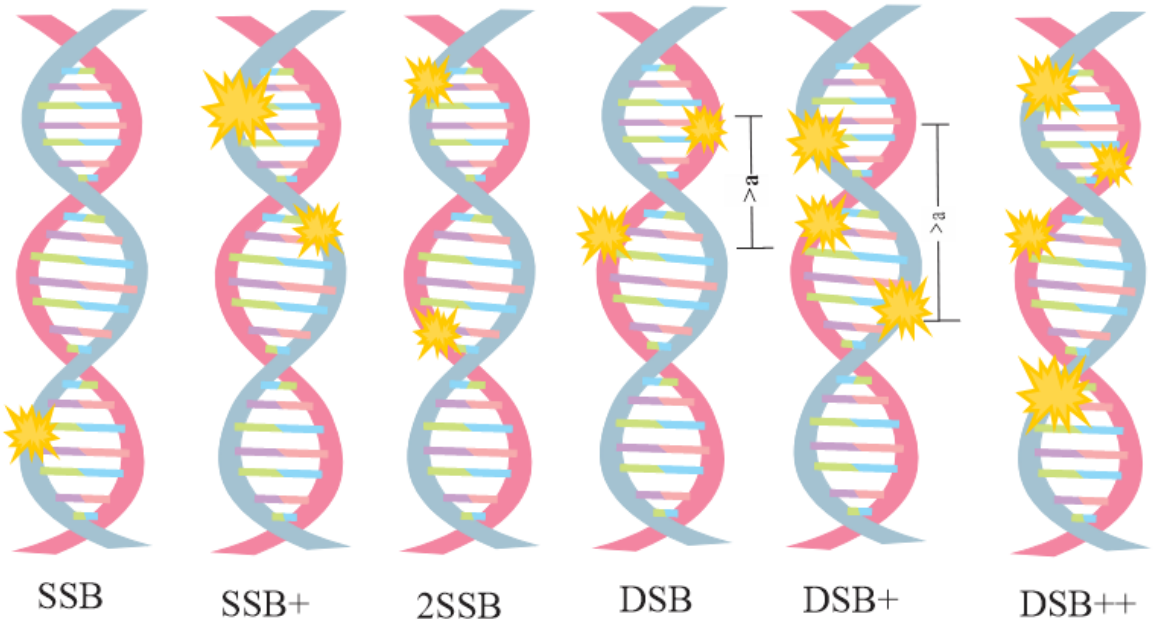

Figura 8: Ejemplificación de tipos de rompimientos en el ADN. Adaptación de Charlton, D. E., et al. (1989).

2.2.4. Scavengers

Como hemos mencionado anteriormente, existen dos tipos de daño, directo e indirecto el cual es generado por los radicales libres en el proceso de la radiolisis del agua, de los radicales libres que se generan el que más daño produce al ADN es el OH. Sin embargo, existen sustancias que tienen particularidades radio protectoras. Los scavengers del cual su traducción literal seria "carroñeros" son moléculas que ayudan a neutralizar estos radicales libres de forma que estos ya no puedan reaccionar por sí mismos con el ADN, evitando el daño. (Milligan, J. R., & Ward, J. F. 1994).

La capacidad de estos compuestos para neutralizar los radicales libres es lo que se conoce como "scavenger capacity" que podríamos definirla como la cantidad de radicales libres que neutraliza por segundo.

Existen diferentes sustancias que se ocupan en la investigación para este mismo propósito además del ser criopreservantes algunos de ellos como el DMSO que es la abreviación de dimetrilsulfoxido que es usado de igual manera en la investigación.

2.2.4.1 TRIS

El TRIS que es una abreviación del nombre del compuesto "trisaminometano" el cual no es un compuesto que no se encuentre en la naturaleza y es generado de forma artificial a partir de formaldehido y amoniaco. Este compuesto es usualmente usado en el campo de la biología de radiación y la protección de radiación (Khosravifarsani, M., et al., (2016). En este caso el TRIS es ocupado por su capacidad de eliminación de radicales como el OH artículo de Khosravifarsani, et al. (2016), a esta particularidad que poseen ciertos compuestos podemos llamarlo "scavenger capacity" lo que significa que tiene una propiedad radio protectora que puede ser similar a la que tiene el medio celular.

2.3. Simulación

2.3.1. Métodos Monte Carlo

El método Monte Carlo se basa en el muestreo aleatorio de distribuciones de densidad de probabilidad que modelan un proceso. Este método tiene grandes ventajas en las cuales podemos destacar que es capaz de reproducir fenómenos sin cualquier aproximación, además de que es el método más preciso para poder calcular y examinar el complejo transporte de la radiación en la materia.

2.3.2. Codigos de transporte de la radiación

Al caracterizar un campo de radiación es común definir los depósitos de energía en volúmenes y el tamaño de la distribución de ionización. Esta depende de las características del objetivo, sin embargo, puede ser una tarea difícil por las técnicas convencionales, siendo de esta forma que radica la importancia de la simulación Monte Carlo. (Lazarakis, P., et al. 2018).

Monte Carlo podemos dividirlo en dos grandes categorías para el transporte de la radiación las cuales son Código de Historias Condensadas y Código de Estructura del Track de los cuales se hablará a continuación.

- Código de Historias Condensadas Monte Carlo

  El código de historias condensadas es una gran opción para el área de la dosimetría, siendo que tiene un gran nivel de exactitud. Esto mismo ha llevado al desarrollo de códigos Monte Carlo bajo este mismo tipo de códigos (Nikjoo 2012).

  Los códigos de Historias Condensadas condensan varias interacciones físicas en un simple "paso", lo cual disminuye el tiempo de simulación a costa de la exactitud. Este tipo de códigos es posible usarlos en el cálculo de cantidades determinísticas como la dosis, porque, la energía perdida por la partícula puede ser distribuida en cada paso simulado, dando una razonable aproximación de la energía perdida de la radiación en la materia. Los modelos de Historias Condensadas generalmente usan el stopping power de la partícula para determinar

la energía perdida y una teoría de dispersión múltiple de colisiones elásticas para cambios en dirección después de cada paso simulado. Una fortaleza de este tipo de códigos es la aplicabilidad a una gran cantidad de materiales gracias a la gran cantidad de datos de stopping power. Pero cabe decir que el tipo de códigos de Historias Condensadas no es apropiado para las simulaciones para volúmenes muy pequeños, dado que una suposición que la energía de las partículas secundarias no simuladas se depositara localmente. (Lazarakis, P., et al. 2018). Algunos ejemplos de ello son EGS4, MCNP5, PENELOPE, PHITS, SHELD-HIT, entre otros. (Nikjoo, 2012).

- Código de Estructura del Track

  El código de Estructura del track implica la aproximación de interacciones de la radiación como eventos discretos, con una simulación explicita de la interacción de una partícula a través de un medio. Estos modelos requieren de secciones eficaces de partículas con la materia para todos los procesos considerados, lo cual significa que el camino que tome una partícula determina la posición de la siguiente interacción; también se considera de esta forma el tipo de interacción. Este método entre sus virtudes podemos considerar que es adecuado para el calculo de cantidades estocásticas, también proporcionan la distribución de coordenadas de todas las interacciones de las partículas cargadas en el espacio y el tiempo, esto también es llamado *física del track,* además de también existir lo que es llamado el *track químico* el cual describe la distribución de eventos químicos en un medio a un tiempo, pero de igual manera podemos destacar que una de las limitantes de este modelo es la escases de datos de secciones eficaces disponibles dejando una cantidad limitada de materiales en los que se puede simular. (Lazarakis, P., et al. 2018), (Nikjoo, 2012). Algunos ejemplos de ello son PARTRAC, RITRACKS, MC4 y KURBEC [McNamara, A., et al (2017).].

2.3.3. TOPAS y TOPAS-nBio

- TOPAS:

TOPAS es el acrónimo de Tool for Particle Simulation. Este es un software que utiliza el Monte Carlo basado en Geant4. Su objetivo es disminuir la curva de aprendizaje de Geant4, además de proporcionar simulaciones para el contexto de radioterapia. Este software nos permite que por medio de un archivo de parámetros editar las propiedades que requerimos para nuestra simulación, permitiéndonos acceder a una gran biblioteca de objetos y materiales para simular. Esta herramienta también cuenta con el beneficio de que es posible añadir objetos propios a las simulaciones por medio de extensiones. [*TOPAS Tool for Particle Simulation*. (s. f.). https://www.topasmc.org/].

Este también permite el acceso más amplio al modelado de radioterapia compleja, con el objetivo de simular la interacción de la radiación con la materia y hacer investigación referente a radioterapia.

- TOPAS-nBIO:

  TOPA-nBIO (Schuemann, J., et al. (2019), es una extensión de TOPAS, la cual esta centrada en el entendimiento de la radiobiología a niveles subcelulares. Esta extensión también nos brinda las herramientas de Geant4-DNA, simulando la interacción entre partículas y la propagación de los productos de la radiolisis. (Schuemann, J., et al. 2019). TOPAS-nBIO de la misma manera que TOPAS se manejan los parámetros de la simulación en el cual cuenta con categorías como son *Geometría (Ge), Fuente (So), Características Temporales (Tf) y Detector (Sc).* Debido a la naturaleza modular de las extensiones del programa es posible usar e instalar solo las funciones necesarias para la simulación. Actualmente gracias a los procesos físicos de Geant4-DNA tiene secciones eficaces para los constituyentes del ADN. (Schuemann, J., et al. 2019).

2.3.4. Independent Reaction Times (IRT)

El método de Tiempos independientes o por sus siglas en ingles IRT es un método estocástico basado en la función de Green de la ecuación de difusión.

Un problema que se tiene en otro tipo de métodos es que el cálculo de las interacciones puede ser difícil ya que estos pueden ser demasiados y por lo tanto conllevar a mucho tiempo de cálculo, ya que se debe considerar la interacción de cada una de las moléculas con las demás circundantes, de modo que esto aunque sea un numero pequeño de partículas puede ser muy tardado. El método IRT reduce esto procedimiento, ya que no se calcula la posición de cada partícula a cada instante. Este método es exacto para sistemas de difusión y difusión parcialmente controladas. (Plante, I., & Devroye, L. 2017).

El tiempo de reacción de un par de reactivos se calcula por medio de una muestra que se obtiene invirtiendo una función de probabilidad dependiendo de la distancia inicial de separación inicial del par y unos cuantos parámetros, como son los coeficientes de difusión y la taza de reacción constante. Este método tiene la ventaja de producir una reacción en cada paso de tiempo. (Karamitros, M., et al. 2020).

El modelo de reacción controlada como es el parcialmente controlada, son derivados de condiciones de frontera a la solución de Smoluchowski, cuya ecuación es

$$\frac{\partial p(r,t|r_0)}{\partial t} = D\nabla^2 p(r,t|r_0) - D\beta\nabla\cdot(p(r,t|r_0)F(r) \qquad (23)$$

Donde $\beta = \frac{1}{k_B T}$, siendo así k_B la constante de Boltzman y T la temperatura.

En el cual se usa para explicar la reacción de un el encuentro con o sin probabilidades reacción intrínseca. (Karamitros, M., et al. (2020).

Reacciones	Tazas de reacción $10^{10}\ M^{-1}s^{-1}$
$H + e^-_{aq} + H_2O \rightarrow OH^- + H_2$	2.65
$H + OH \rightarrow H_2O$	1.44
$H + H \rightarrow H_2$	1.20
$H_2 + OH \rightarrow H + H_2O$	$4.17x10^{-3}$
$H_2O_2 + e^-_{aq} \rightarrow OH^- + OH$	1.41
$H_3O + e^-_{aq} \rightarrow H + H_2O$	2.11
$H_3O + OH \rightarrow 2H_2O$	14.3
$OH + e^-_{aq} \rightarrow OH^-$	2.95
$OH + OH \rightarrow H_2O_2$	0.44
$e^-_{aq} + e^-_{aq} + 2H_2O \rightarrow 2OH + H_2$	0.50

Tabla 8: Tazas de reacción. [Karamitros, M, et al (2011)]

Capitulo 3: Metodología

El objetivo del presente trabajo es el validar el programa TOPAS-nBIO para recrear los resultados generados de forma experimental en base al número de rompimientos en el ADN, en este caso en particular tanto en función de la concentración de ADN como de la concentración de TRIS en el medio. Basándonos en el articulo titulado "Radiation-induced plasmid dna damage: Effect of concentration and length" de Brabcová, (2019) en el cual nos muestra la tendencia de la disminución de rompimientos de hebra simple y doble conforme se genera la variación del compuesto TRIS en el medio en el que se encuentran suspendido el material genético.

El trabajo fue realizado mediante simulaciones computacionales por el software de Monte Carlo TOPAS-nBIO. A continuación, daremos los parámetros y consideraciones que se hicieron para la realización de la simulación.

3.1. Geometría y fuente

Como habíamos mencionado anteriormente el software que se utilizó en esta simulación TOPAS-nBIO comenzamos por generar un archivo de parámetros para definir la simulación del cual los parámetros se darán a continuación.

3.1.1 Geometría

Aquí hablaremos de dos geometrías que fueron definidas para dos simulaciones diferentes, pero con el mismo fin. El primero será la simulación en la que se procuraremos recrear las gráficas resultantes del articulo Milligan (1993), con el fin de validar el proceso de los rompimientos generados en el ADN para después hacer la simulación con los parámetros del artículo de Brabcová (2019).

3.1.1.1 Geometría: Simulación rompimientos en el ADN (Milligan)

En el caso del artículo de Milligan nos plantea los siguientes parámetros

En el caso de la recreación de las gráficas de rompimientos en función de la concentración del ADN, generamos una geometría de un mundo de volumen de $1\mu m^3$ con un medio acuoso con una esfera de radio de $0.5\mu m$ de radio en el cual se

colocaron plásmidos suspendidos de forma aleatoria donde se variara la cantidad de material genético en ella para variar la concentración del mismo.

3.1.1.2 Geometría: Simulación rompimientos en el ADN (Brabcová)

Se genero un cubo de $1\mu m$ de lado en el cual se colocó dentro una esfera de material acuoso de radio de $0.5\mu m$ en el cual se encontrarían suspendidos el material genético de forma aleatoria, cambiando la concentración de este de $10\frac{ng}{\mu l}$ y un segundo caso de $50\frac{ng}{\mu l}$.

3.1.2 Fuente

3.1.2.1. Fuente: Simulación de rompimientos en el ADN (Milligan, 1993)

En este caso se definió una fuente de Cesio (^{137}Cs) como fuente radioactiva, la cual se simulo como una fuente de electrones con energía de 1 MeV.

3.1.2.2. Fuente: Simulación de rompimientos en el ADN (Brabcova)

De la misma forma se colocó la fuente de radiación fue de iones de hierro como lo describe en el artículo, fue colocado en una de las paredes del cubo. Los iones de hierro fueron enviados con una energía de 28,000 MeV dado que en el artículo se describe una fuente de $500\frac{MeV}{u}$ con una dosis de $100\ Gy$.

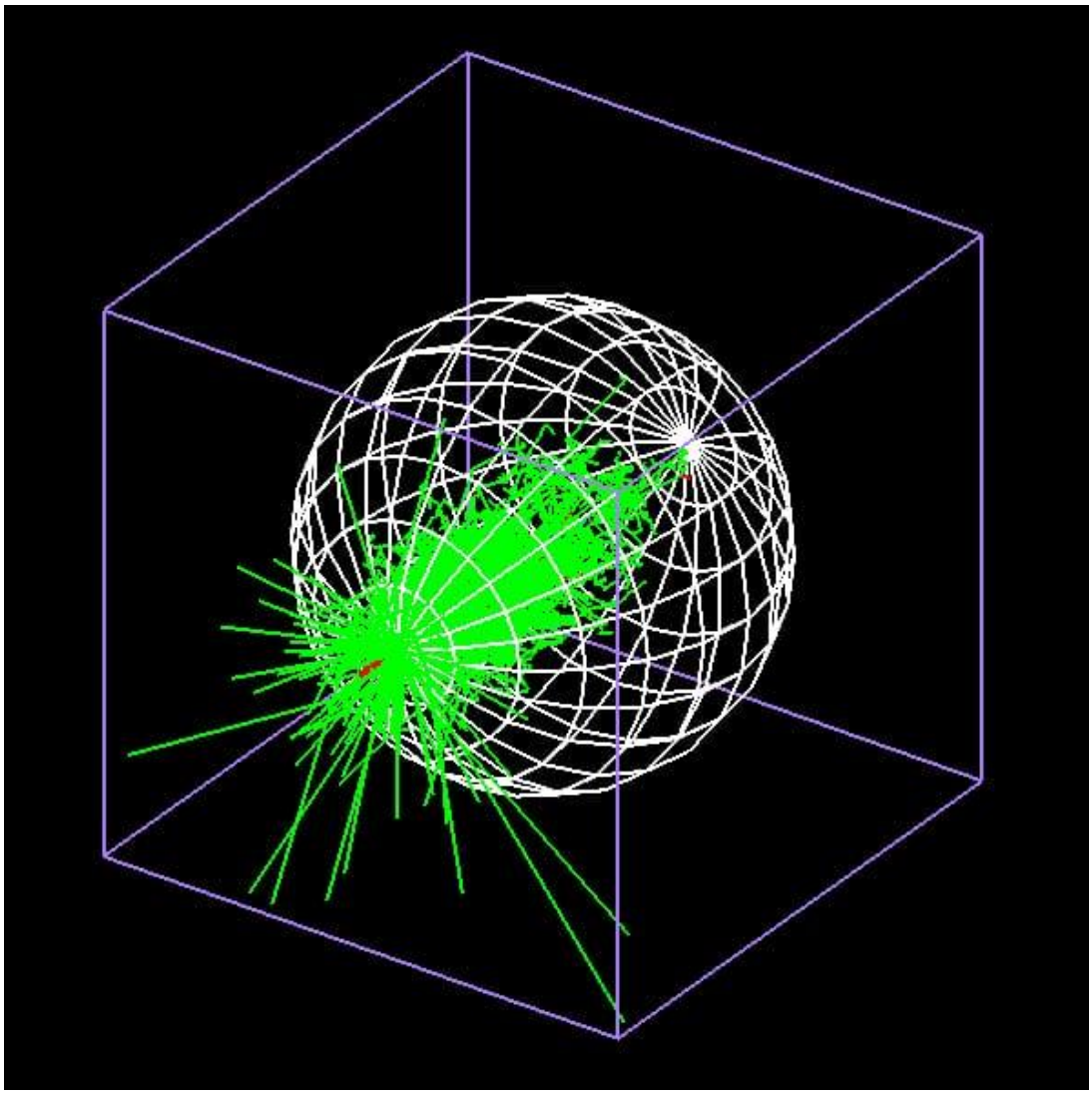

Figura 9: Visualización muestra de interfaz gráfica de TOPAS, con un electrón incidiendo en una esfera compuesta de agua

3.2. Plásmidos

En ambos casos ocupa varios tipos de plásmidos y compara los resultados entre ellos y uno de los que ocupan en ambos casos es el plásmido pUC19 el cual es un plásmido de la Universidad de California. Este plásmido cuenta con 2686 bases pares (bp). Bajo los resultados expuestos por Milligan (1993) y Bracová (2019) con este plásmido son con los que se compararon posteriormente.

En el caso de la simulación de Milligan usa plásmido pUC18. A pesar de ser plásmidos diferentes esto no será un inconveniente en nuestra simulación dado que

este plásmido tiene el mismo número de bases pares que el plásmido que fue utilizado en la simulación. En la simulación se coloca de forma aleatoria el material genético en el volumen, mientras que el parámetro que será variable en esta simulación serán las concentraciones de ADN, por lo cual se fueron aumentando el número de plásmidos suspendidos desde 1 hasta 19.

En el caso de la simulación de Brabcová (2019) este plásmido es colocado de forma aleatoria en la simulación y en 2 casos diferentes, donde se hizo el cálculo del número de plásmidos tendrían que ser colocados en la esfera de material acuoso para poder llegar a las concentraciones previamente descritas y para ello se colocaron 1 plásmido para poder llegar a la primera concentración y 8 para llegar a la segunda.

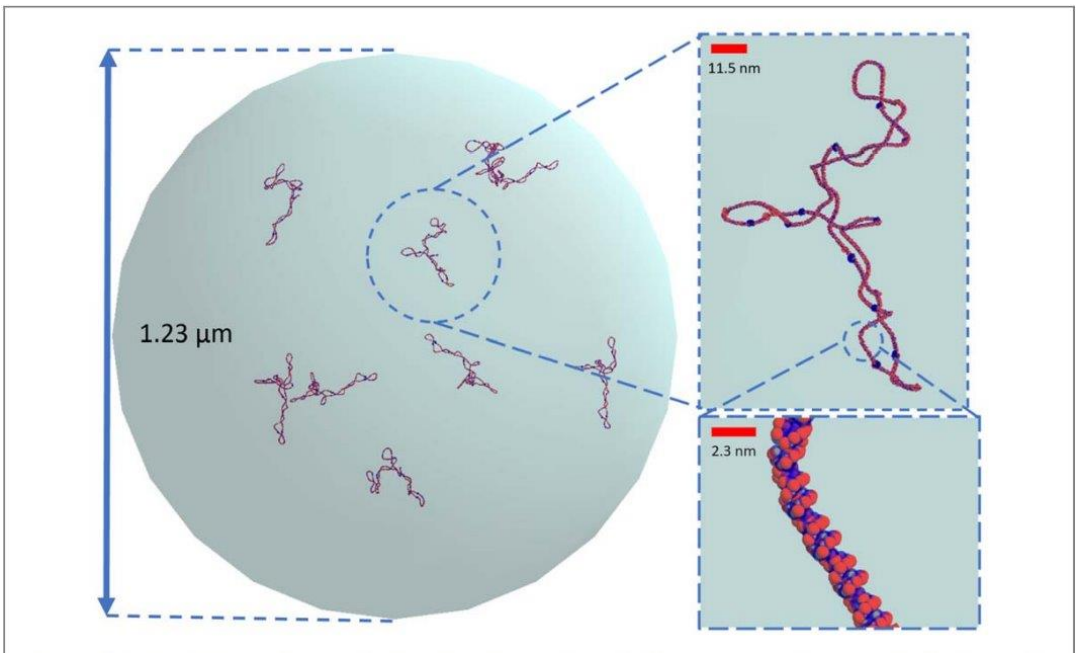

Figura 10:Plasmidos pUC19 suspendidas en medio acuoso. Imagen rescatada de (Ramos-Mendez et al 2021))

3.3. Composición del medio: Scavenger Capacity

El medio es una "solución acuosa", la cual está compuesta en cada caso por un compuesto diferente, pero con el mismo fin. En el caso de la simulación de Milligan es compuesta la esfera por agua (H_2O) y DMSO (dimetilsulfóxido) en una concentración de $1x10^{-3}M$.

En el caso de la simulación de Brabcová el medio estará compuesto principalmente por agua, pero además de ello se coloca cierta cantidad de TRIS. La cantidad de TRIS disuelta en el medio será variada de $1.4\ x10^{-4}$ hasta llegar a $6.7\ x10^{-2}$M. Esto lo logramos generando un código en el lenguaje Python el cual variara el valor del TRIS en la simulación gracias a una bandera colocada en el archivo de parámetros, generando así la variación de este de forma automática.

Considerando una taza de reacción del TRIS de $1.5x10^{9}$ como taza de reacción.

Reacciones
$H + e_{aq}^{-} + H_2O \rightarrow OH^{-} + H_2$
$H + OH \rightarrow H_2O$
$H + H \rightarrow H_2$
$H_2 + OH \rightarrow H + H_2O$
$H_2O_2 + e_{aq}^{-} \rightarrow OH^{-} + OH$
$H_3O + e_{aq}^{-} \rightarrow H + H_2O$
$H_3O + OH \rightarrow 2H_2O$
$OH + e_{aq}^{-} \rightarrow OH^{-}$
$OH + OH \rightarrow H_2O_2$
$e_{aq}^{-} + e_{aq}^{-} + 2H_2O \rightarrow 2OH^{-} + H_2$

Tabla 9: Reacciones para simular la química heterogénea del agua. Adaptado de Karamitros, M., et. al (2020)

Capítulo 4: Resultados y discusión

4.1 Validación: Milligan J.R. (1993)

Los resultados los comenzaremos con los obtenidos de la simulación hecha bajo los parámetros descritos en Milligan (1998).
En este caso podemos ver la comparación de los resultados generados por la simulación con los obtenidos por Milligan. Para lograr comparar los datos obtenidos en las gráficas a continuación de los artículos referenciados se utilizó el programa "WebPlotDigitazer", Rohatgi (s. f.), en el cual fue posible extraer los datos a partir de las gráficas resultantes de dichos artículos. Al hacer el ajuste lineal de los datos obtenidos por nuestra simulación, podemos ver la tendencia de la generación de valores G en la cual a mayor concentración de material genético en el medio se encuentras mayor daño de hebra simple causado en los plásmidos. Donde la ecuación del arreglo lineal es de $y = [0.0004808 \pm 5.17x10^{-6}]x + [0.0004657 \pm 0.000314]$. Además de ello podemos observar la cercanía de los valores obtenidos por Milligan y los valores de la simulación.

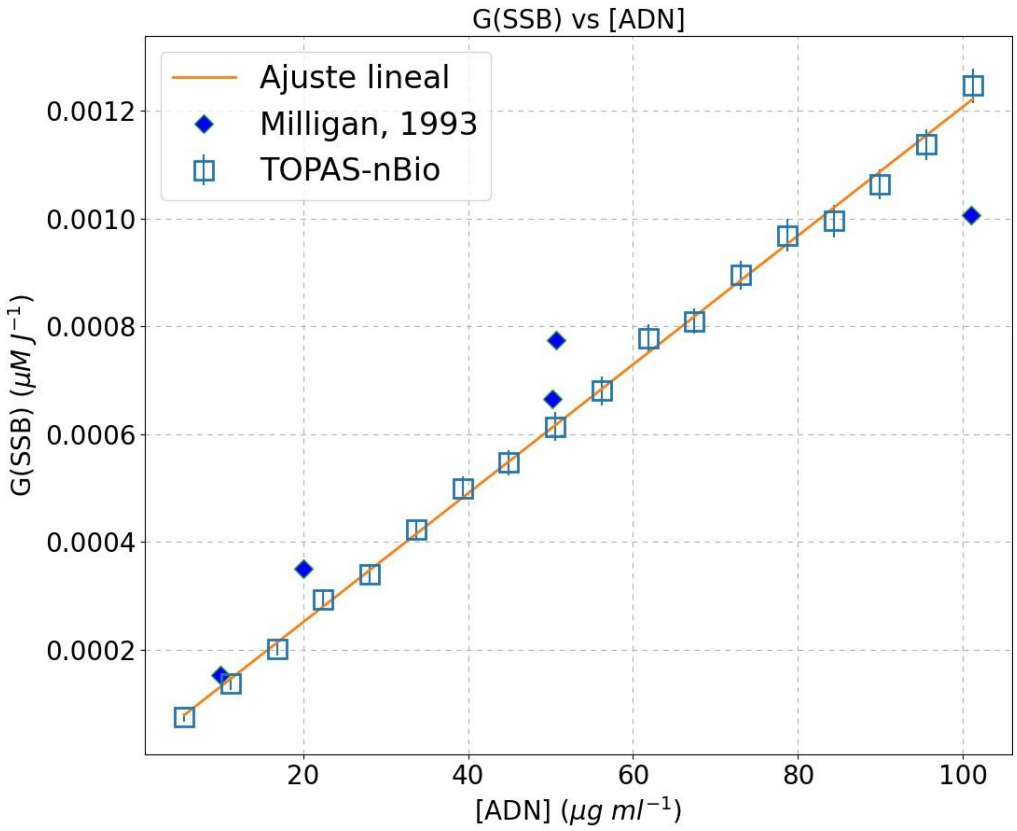

Figura 11: Grafica comparativa de Daño al ADN () vs concentración de ADN(\mug l^-1).

En este caso podemos ver la tabla que muestra el crecimiento en el número de rompimientos de hebra simple (SSB) a medida que la concentración de material genético aumenta en la simulación, dándonos así varios puntos que son posibles unir con un ajuste lineal y cuyo error es del valor de (0.300 – 1.5454).

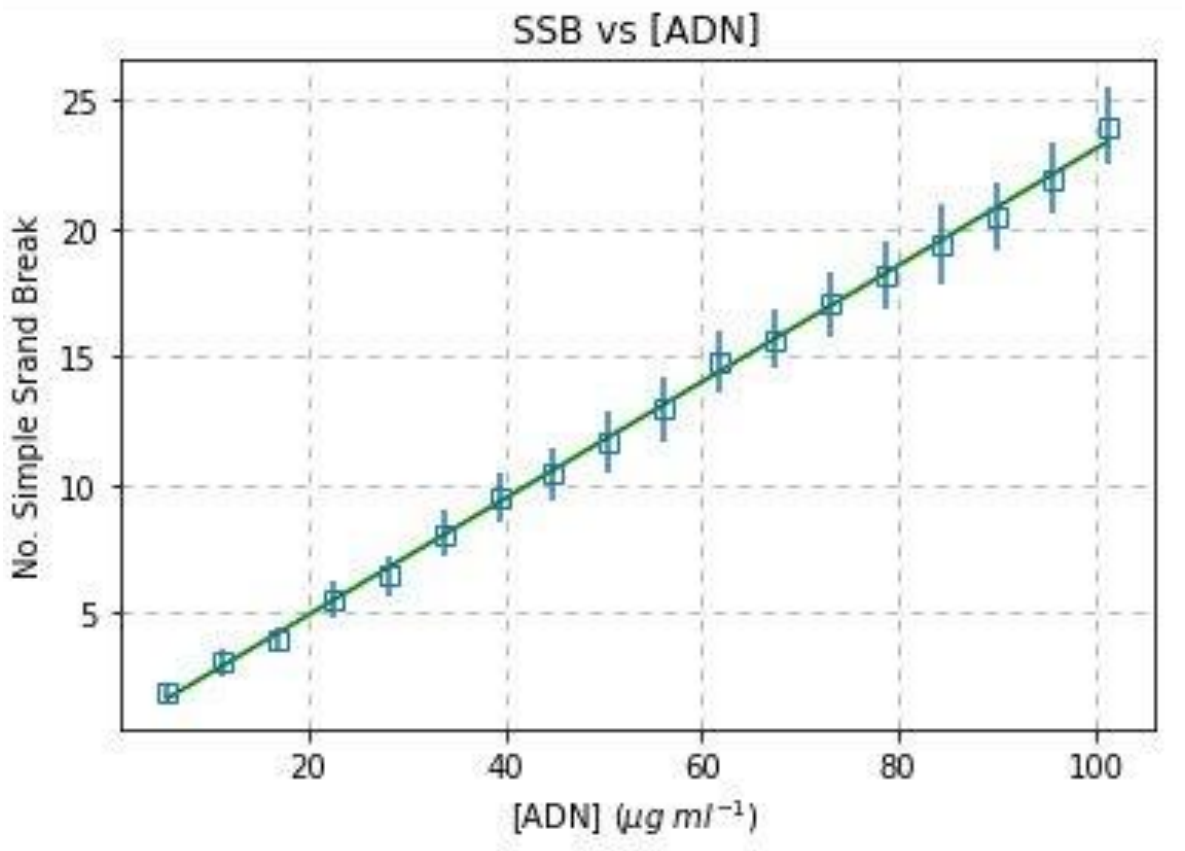

Figura 12: Grafica resultante de la simulacion. SSB vs [ADN], con ajuste lineal.

La última grafica de nuestra validación es la que es generada por los rompimientos de hebra doble (DSB) el cual podemos notar que son un numero mucho menor de rompimientos, aunque aumente la concentración de material genético en el medio simulado. Esto es debido a que siendo que para que se considere un DSB es necesario que se cumpla la condición de que haya menos de 10 bp entre rompimiento y rompimiento además de que deben ocurrir en hebras contrarias como se mencionó anteriormente, haciendo así que esto sea más difícil de producir que los rompimientos individuales que son SSB.

De esta forma, al comparar los datos producidos experimentalmente con los simulados y ver que la tendencia es correcta, podemos decir que el software es efectivo para recrear datos experimentales de rompimientos en material genético con un erro que está en el intervalo de valores de 0.0539 – 0.1900.

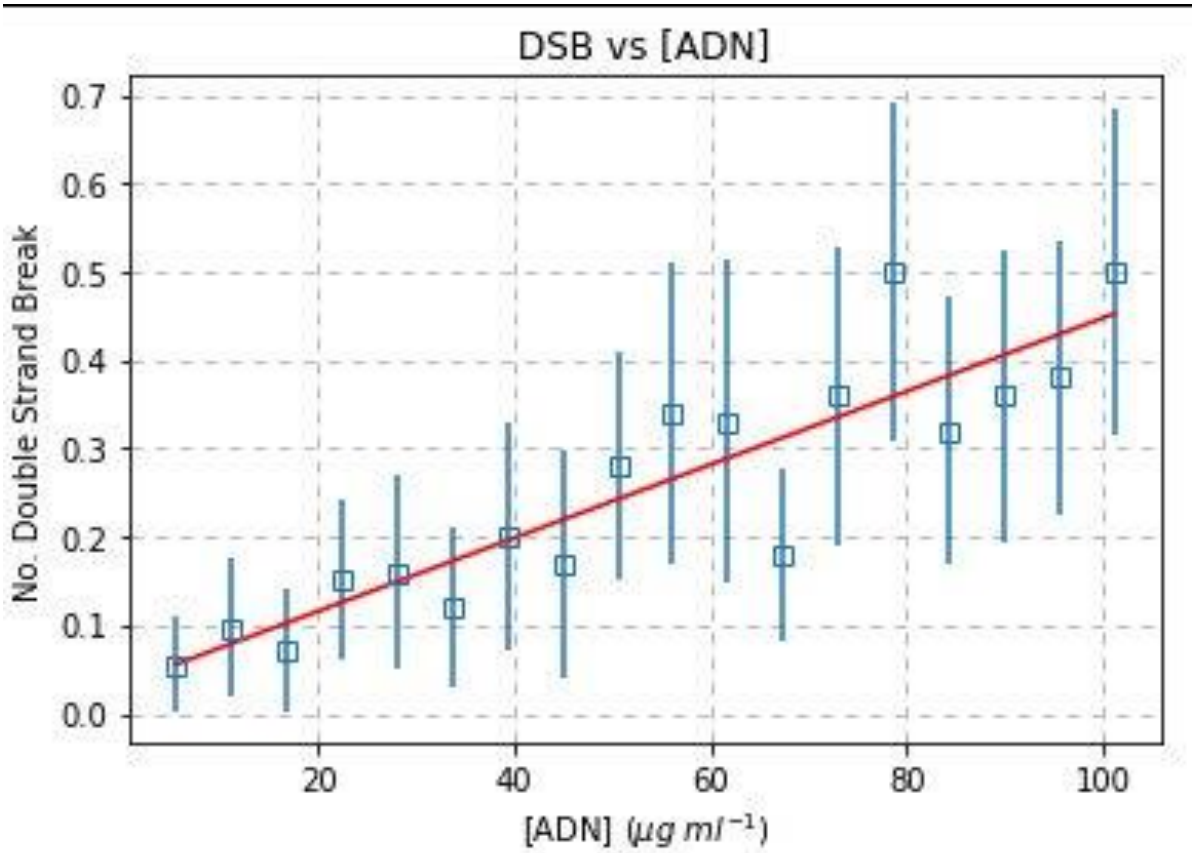

Figura 13: Grafica resultante de la simulacion de validacion. DSB vs [ADN] con ajuste lineal.

4.2 Simulación: Brabcová K.P. (2019)

Aquí mostramos la gráfica comparativa de los datos obtenidos experimentalmente por Brabcová (2019) en el caso de la simulación producida a una concentración de material genético de $10\,\frac{ng}{\mu l}$. Con un error porcentual en el caso del SSB de (0.005 – 0.001) y en el DSB de (0.005 – 0.0017).

Podemos observar que a mayor concentración de TRIS en el medio acuoso la cantidad de rompimientos es menor en ambos casos, tanto para rompimientos de hebra simple como rompimientos de hebra doble. De la misma podemos ver en el caso de nuestra simulación como en el de los datos experimentales que los SSB y DSB tienen una diferencia significativa en el número de rompimientos que ocurren de cada uno.

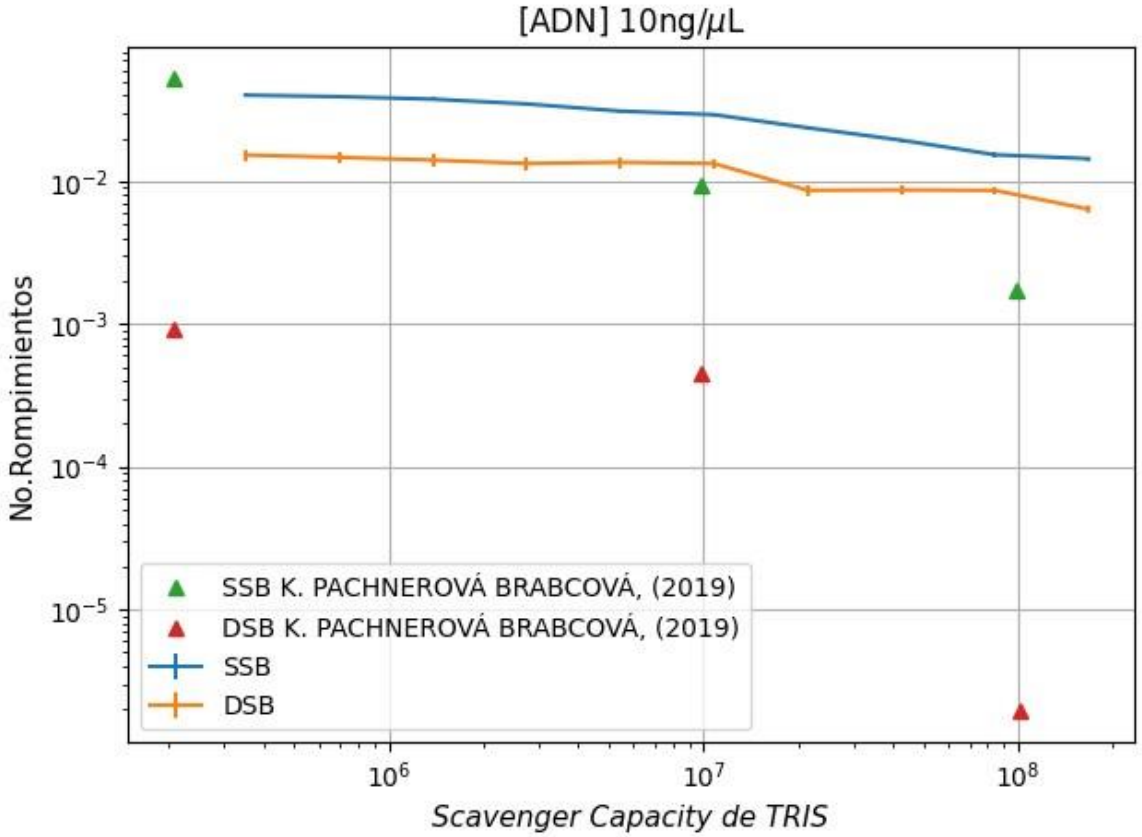

Figura 14: Grafica comparativa de los resultados de la simulación con los datos del artículo de [Brabcová (2019)] para plásmidos pUC19 para el caso de $10\frac{ng}{\mu l}$.

En esta segunda grafica podemos ver la comparación de los datos obtenidos por nuestra simulación y los obtenidos experimentalmente, pero para el segundo caso que es a

concentraciones de $50\,\frac{ng}{\mu l}$. Con un error porcentual en el SSB de (0.017 – 0.002) y en el DSB de (0.014 – 0.002).

Podemos ver también que en este caso se puede observar la misma tendencia de disminución de rompimientos SSB y DSB a mayor concentración de TRIS tanto en la simulación como en los datos experiméntales que es justamente lo que esperábamos.

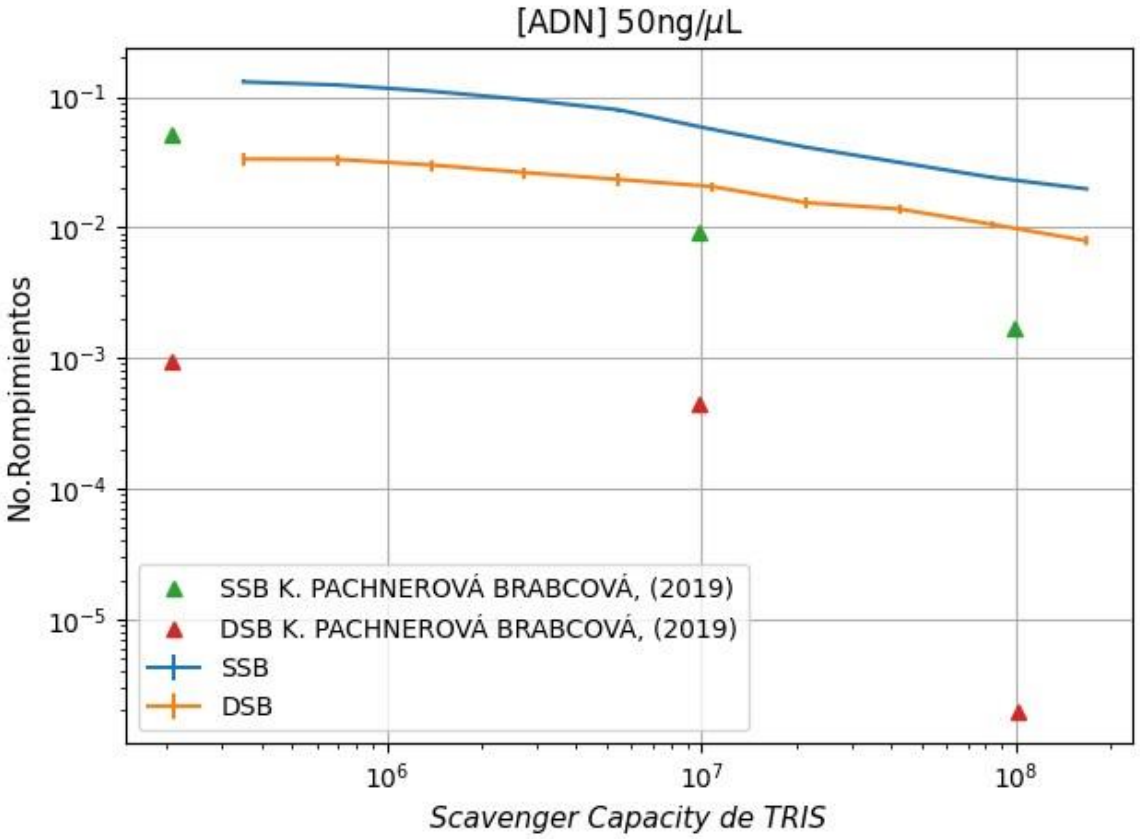

Figura 15: Grafica comparativa de datos resultantes de la simulación con los datos del articulo [Brabcová (2019)] para plásmidos pUC19 para el caso de $50\frac{ng}{\mu l}$..

Capitulo 5: Conclusiones

Retomando los resultados descritos anteriormente, podemos concluir algunos puntos importantes. Si bien, en los resultados se puede ver una clara tendencia a disminuir el número de rompimientos tanto en el caso de los SSB y DSB en ambas concentraciones que fueron simuladas, no es una disminución tan dramática como en los datos obtenidos por Brabcová (2019). Podemos adjudicarle esto a varias situaciones.

Uno de los motivos por lo que estos datos obtenidos no se acoplan a los experimentales puede ser porque el modelo que ocupamos para simular no es lo suficientemente complejo como para recrear correctamente estos datos y hay que buscar alternativas para ello. Otro punto que puede estarnos dando estos resultados es que puedan llegar a haber ambigüedades en el artículo como en el caso de que no conocemos en que punto exacto del pico de Bragg generado por los iones de hierro es que se está colocando el plásmido en el experimento, siendo así que la cantidad de energía depositada puede que este difiriendo entre el caso experimental y la simulación, haciendo así que el número de rompimientos que estamos viendo no se acople debidamente a los experimentales, mientras que por otro lado también puede ser el caso contrario que de la misma manera sigue siendo un problema en el número de rompimientos.

Si bien TOPAS-nBIO es efectivo para el fin que fue ocupado en estas simulaciones, existen todavía condiciones para las cuales a la fecha que se escribe este trabajo no se han resuelto, en la cual una de ellas es que en el software aun no cuenta con secciones eficaces para alta LET que se consideraría $> 10\frac{MeV}{u}$. De modo que hay que tomarlo a consideración siendo que en el presente trabajo se consideraba que en el artículo recreado se ocupaban $500\ \frac{MeV}{u}$.

Es necesario el seguir trabajando tanto en el modelo propuesto para la simulación del medio en que se suspenden los plásmidos, las secciones eficaces para LET mayor a $10\frac{MeV}{u}$ para la correcta simulación y de esta manera buscar el obtener datos más cercanos a los recopilados por los artículos de forma experimental. El mejoramiento de estas herramientas puede representar un gran beneficio a futuro al lograr generar datos precisos del número de rompimientos en el ADN logrando así tener un conocimiento más profundo sobre el efecto de la radiación ionizante en el material genético y los efectos radio protectores del TRIS o radio protectores en general en un tiempo más corto y con menos recursos que los necesarios en el ámbito experimental.

Capitulo 6: Bibliografía

[1] Nikjoo, H., Uehara, S., & Emfietzoglou, D. (2012). *Interaction of radiation with matter*. CRC press.

[2] Khan, F. M. (Ed.). (2010). *The physics of radiation therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.

[3] Foradori, A. (1990). IV Los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, *19*(1), 33-39.

[4] Ramos-Méndez, J., Perl, J., Schuemann, J., McNamara, A., Paganetti, H., & Faddegon, B. (2018). Monte Carlo simulation of chemistry following radiolysis with TOPAS-nBio. *Physics in Medicine & Biology*, *63*(10), 105014.

[5] Karamitros, M., Mantero, A., Incerti, S., Friedland, W., Baldacchino, G., Barberet, P., ... & El Bitar, Z. (2011). Modeling radiation chemistry in the Geant4 toolkit. *Prog. Nucl. Sci. Technol*, *2*, 503-508.

[6] Plante, I. (2011). A Monte–Carlo step-by-step simulation code of the non-homogeneous chemistry of the radiolysis of water and aqueous solutions. Part I: theoretical framework and implementation. *Radiation and environmental biophysics*, *50*, 389-403.

[7] Milligan, J. R., & Ward, J. F. (1994). Yield of single-strand breaks due to attack on DNA by scavenger-derived radicals. *Radiation research*, *137*(3), 295-299.

[8] Lazarakis, P., Incerti, S., Ivanchenko, V., Kyriakou, I., Emfietzoglou, D., Corde, S., ... & Guatelli, S. (2018). Investigation of track structure and condensed history physics models for applications in radiation dosimetry on a micro and nano scale in Geant4. *Biomedical Physics & Engineering Express*, *4*(2), 024001.

[9] Schuemann, J., McNamara, A. L., Ramos-Méndez, J., Perl, J., Held, K. D., Paganetti, H., ... & Faddegon, B. (2019). TOPAS-nBio: an extension to the TOPAS simulation toolkit for cellular and sub-cellular radiobiology. *Radiation research*, *191*(2), 125-138.

[10] Plante, I., & Devroye, L. (2017). Considerations for the independent reaction times and step-by-step methods for radiation chemistry simulations. *Radiation Physics and Chemistry*, *139*, 157-172.

[11] Karamitros, M., Brown, J., Lampe, N., Sakata, D., Tran, N. H., Shin, W. G., ... & LaVerne, J. A. (2020). Implementing the Independent Reaction Time method in Geant4 for radiation chemistry simulations. *arXiv preprint arXiv:2006.14225*.

[12] Charlton, D. E., Nikjoo, H., & Humm, J. L. (1989). Calculation of initial yields of single- and double-strand breaks in cell nuclei from electrons, protons and alpha particles. *International journal of radiation biology*, *56*(1), 1-19.

[13] Brabcová, K. P., Jamborová, Z., Michaelidesová, A., Davídková, M., Kodaira, S., Šefl, M., & Štěpán, V. (2019). Radiation-induced plasmid DNA damage: effect of concentration and length. *Radiation protection dosimetry*, *186*(2-3), 168-171.

[14] Milligan, J. R., Aguilera, J. A., & Ward, J. F. (1993). Variation of single-strand break yield with scavenger concentration for plasmid DNA irradiated in aqueous solution. *Radiation Research*, *133*(2), 151-157. [15]
[16] Attix, F. H. (2008). *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. John Wiley & Sons.
[17] NIST. (s.f.). ASTAR: Stopping Power and Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions. Recuperado de https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ASTAR.html
[18] NIST. (s.f.). PSTAR: Stopping Power and Range Tables for Protons. Recuperado de https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html
[19] NIST. (s.f.). ESTAR: Stopping Power and Range Tables for Electrons. Recuperado de https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html

[20] *TOPAS Tool for Particle Simulation*. (s. f.). https://www.topasmc.org/
[21] Agustin Gonzales Redondo, M. Rocio Garcia de la Fuente, (2022), Introducción a la fiica de partículas y observación (muon detector). Recuperado de [https://revista.crfptic.es/te-acercamos-las-tic/robotica-programacion/introduccion-a-la-fisica-de-particulas-y-observacion-muon- detector/]

[22] McNamara, A., Geng, C., Turner, R., Mendez, J. R., Perl, J., Held, K., ... & Schuemann, J. (2017). Validation of the radiobiology toolkit TOPAS-nBio in simple DNA geometries. *Physica Medica*, *33*, 207-215.
[23] Khosravifarsani, M., Shabestani-Monfared, A., Pouramir, M., & Zabihi, E. (2016). Hydroxyl radical (° OH) scavenger power of Tris (hydroxymethyl) compared to phosphate buffer. *J Mol Biol Res*, *6*(1), 52.

[24] Bailey D.L., Humm J.L., Todd-Pokropek A., van Answegen A.(2017). Nuclear Medicine Physics A Handbook for Teachers and Students

[25] Rohatgi, A. (s. f.). *automeris.io: AI assisted data extraction from charts using WebPlotDigitizer*. https://apps.automeris.io/wpd/

[26] Día Mundial contra el Cáncer 2021: Yo Soy y voy a. (s. f.). OPS/OMS|Organización Panamericana de la Salud. https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-contra-cancer-2021-yo-soy-voy

[27] Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI. (s. f.). Sala de prensa. https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia.html?id=8823

[28] Informatics,N.o.o.D.A.(s.f.).Search results .https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Value=12.6&VType=IE&Formula=&AllowExtra=on&Units=SI

[29] Turner, J. E. (1995). Atoms, radiation and radiation protection. In *Fuel and Energy Abstracts* (Vol. 6, No. 36, p. 457).

[30] Cleaver, J. E. (1968). Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *nature*, *218*(5142), 652-656.

[31] Ward, J. F. (1995). Radiation mutagenesis: the initial DNA lesions responsible. *Radiation research*, *142*(3), 362-368.

[32] Goodhead, D. T. (1999). Mechanisms for the biological effectiveness of high-LET radiations. *Journal of radiation research*, *40*(SUPPL), S1-S13.

[33] Nikjoo, H., Uehara, S., Emfietzoglou, D., & Cucinotta, F. A. (2006). Track-structure codes in radiation research. *Radiation Measurements*, *41*(9-10), 1052-1074.